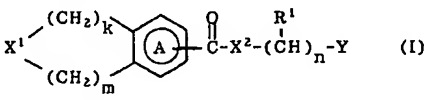
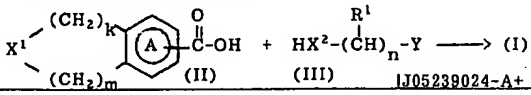


<p>93-331405/42 B03 TAKE 92.02.28 TAKEDA CHEM IND LTD *JP 05239024-A 92.02.28 92JP-043316 (93.09.17) C07D 209/08, A61K 31/34, 31/38, C07D 215/14, 225/06, 333/54, 337/08, 403/12, 521/00, 401/12, 335/06, 307/79, 223/16, A61K 31/47, 31/55 New condensed heterocycle-carboxylic acid derivs. - Inhibit choline esterase used for prevention or treatment of senile dementia, Alzheimer's disease, Huntington's chorea, hyperkinesia and mania C93-146787</p>	<p>B(6-H, 12-C10, 12-G1B3, 12-G4A)</p> <p>saturated heterocycle; n = 1-10; k = 0-3; m = 1-8; R⁴ and R⁵ = H, opt. subst. hydrocarbon gp., or opt. subst. acyl.</p>
<p>Condensed heterocycle carboxylic acid derivs. of formula (I) and their salts are new:</p>  <p>(I)</p> <p>X¹ = R⁴-N<, O or S; X² = R⁵-N< or O; A = benzene ring which may be further substd.; R¹ = H or opt. subst. hydrocarbon gp.; R¹ may be different to each other when n is more than 1; Y = opt. subst. amino or opt. subst. nitrogen-contg.</p>	<p><u>USE/ADVANTAGE</u> (I) inhibit choline esterase and are useful in prevention or treatment of senile dementia, Alzheimer's disease, Huntington's chorea, hyperkinesia and mania. Acute toxicity is LD₅₀ higher than 100 mg./kg.. (I) may be administered orally or parenterally as powder, tablets, granules, capsules, suppositories, injection at a daily dose of 0.01-100 mg. (p.o.), pref. 0.1- 30 mg., for an adult.</p> <p><u>PREPARATION</u> (I) may be prep'd. as follows:</p>  <p>(II) (III) (I)</p> <p>JP05239024-A+</p>

<p><u>EXAMPLE</u></p> <p>To a soln. of 0.28g 1-acetyl-2,3-dihydro-1H-indole-5-car- boxylic acid, 0.30g N-ethyl-N-(phenylmethyl)pentane-1,5-di- amine and 0.25 ml. Et₃N in 4 ml. DMF was added 0.29 g. diethyl cyanophosphate at 0-5°C., and the mixt. stirred at the same temp. for 10 mins.. Then, 1 ml. water was added, and the mixt. stirred at room temp. for 30 mins.. Water (100 ml.) was added, and the mixt. extracted with 50 ml. CH₂Cl₂.</p> <p>The extract was washed with 30 ml. water, dried on Na₂SO₄, and evapd. in vacuo. The residue was chromato- graphed on a silica gel column and eluted with EtOAc/MeOH (10:1 v/v) to give 0.35 g. 1-acetyl-2,3-dihydro-N-[5-[N- ethyl-N-(phenylmethyl)amino]pentyl]-1H-indole-5-carbox- amide as colourless oil. This was dissolved in MeOH and treated with an equimolar amt. of fumaric acid to give 0.4 g. the corresp. fumarate as amorphous powder. (43ppW52JHDwg No0/0).</p>	<p>JP05239024-A</p>
--	---------------------

(19)日本国特許庁(J P)

(12) 公開特許公報(A)

(11)特許出願公開番号

特開平5-239024

(43)公開日 平成5年(1993)9月17日

(51)Int.Cl. ⁵	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 D 209/08		9283-4C		
A 6 1 K 31/34		7252-4C		
31/38		7252-4C		
31/47	A A R	7252-4C		
31/55	A A M	7252-4C		

審査請求 未請求 請求項の数 5 (全 43 頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願平4-43316

(22)出願日 平成4年(1992)2月28日

(71)出願人 000002934

武田薬品工業株式会社

大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号

(72)発明者 後藤 義一

大阪府豊能郡豊能町光風台5丁目6番地の11

(72)発明者 宮本 政臣

兵庫県宝塚市中山五月台7丁目2番504号

(72)発明者 石原 雄二

兵庫県伊丹市山田字野畑14番地の8

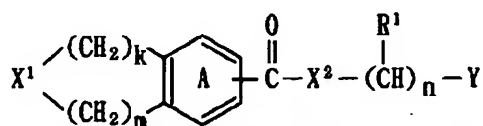
(74)代理人 弁理士 岩田 弘 (外5名)

(54)【発明の名称】 縮合複素環カルボン酸誘導体、その製造法、中間体および剤

(57)【要約】

【化1】

【構成】式



[1]

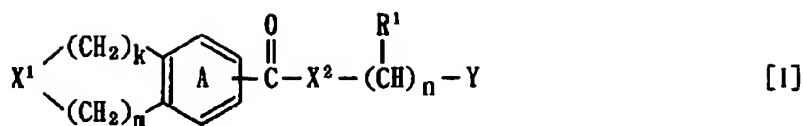
〔式中、X¹はR⁴-N<、酸素原子または硫黄原子を示し、X²はR⁵-N<または酸素原子を示し、A環はベンゼン環を示し、Yは置換されていてもよいアミノ基または含窒素飽和複素環を示し、R¹は水素原子または炭化水素基を、R⁴およびR⁵は水素原子、炭化水素基またはアシル基を、nは1~10、kは0~3を、mは1~8

を示す。〕で表わされる縮合複素環カルボン酸誘導体またはその塩、その製造法、中間体および剤。

【効果】目的化合物は、優れたコリンエステラーゼ阻害活性を有しており、老年期痴呆症治療・予防薬として有用である。

【特許請求の範囲】

【請求項1】式

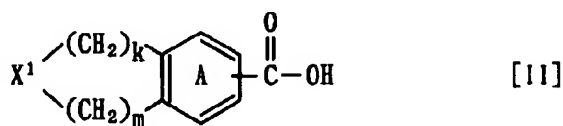


〔式中、 X^1 は $\text{R}^4\text{---N<}$ (R^4 は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよいアシル基を示す)、酸素原子または硫黄原子を示し、 X^2 は $\text{R}^5\text{---N<}$ (R^5 は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよいアシル基を示す) または酸素原子を示し、A環はさらに置換基を有していてもよいベンゼン環を示し、 R^1 は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基を示し、

R^1 はnの繰返しにおいてそれぞれ異なってもよく、Yは置換されていてもよいアミノ基または置換基を有していてもよい含窒素飽和複素環基を示し、nは1ないし10の整数を、kは0ないし3の整数を、mは1ないし8の整数を示す。〕で表わされる縮合複素環カルボン酸誘導体またはその塩。

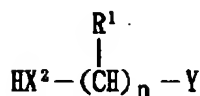
【請求項2】(1)式

【化2】



〔式中、 X^1 、A環、kおよびmは請求項1記載と同意義を示す。〕で表わされるカルボン酸またはその塩もしくは反応性誘導体と、式

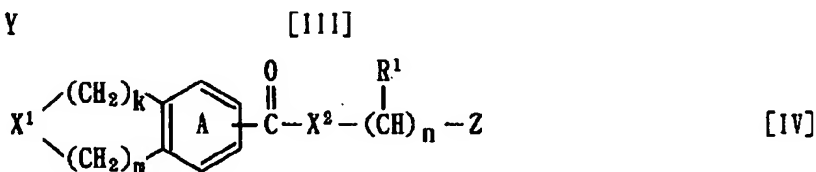
【化3】



〔式中、 X^2 、 R^1 、Yおよびnは請求項1記載と同意義を示す。〕で表わされる化合物またはその塩とを反応させるか、

(2)式

【化4】



〔式中、Zは脱離基を、 X^1 、 X^2 、A環、 R^1 、n、kおよびmは請求項1記載と同意義を示す。〕で表わされる化合物またはその塩と、式

【化5】

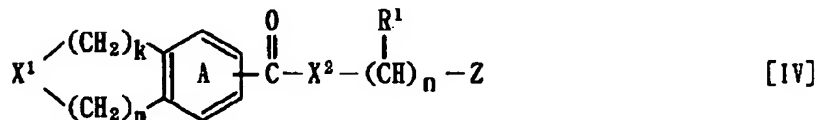


〔式中、 R^2 および R^3 は同一または異なって水素原子ま

たは置換基を有していてもよい炭化水素基を示すか、あるいは R^2 と R^3 は隣接する窒素原子と共に置換基を有していてもよい含窒素飽和複素環基を形成してもよい。〕で表わされる化合物またはその塩とを反応させることからなる請求項1記載の化合物の製造法。

【請求項3】式

【化6】



〔式中、Zは脱離基を、 X^1 、 X^2 、A環、 R^1 、n、kおよびmは請求項1記載と同意義を示す。〕で表わされる化合物。

【請求項4】請求項1記載の化合物を含有することを特徴とするコリンエステラーゼ阻害剤。

【請求項5】老年期痴呆症治療・予防剤として用いられ

る請求項4記載のコリンエステラーゼ阻害剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】この発明は、新規な縮合複素環カルボン酸誘導体及びその塩に関する。この発明の化合物は、医薬、より詳しくはコリンエステラーゼ阻害剤、特に老年期痴呆、アルツハイマー病等における老年期痴呆症治療・予防剤として有用である。

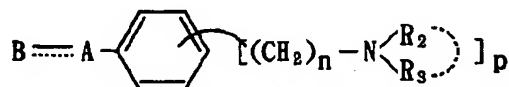
【0002】

【従来の技術】社会の高齢化が進む中で、種々の老年期痴呆治療・予防作用を有する化合物が提案されている。その中にあって、コリンエステラーゼ阻害剤である天然物のフィソスチグミンに老年期痴呆症治療・予防作用が見い出されている(International Journal of Clinical Pharmacology, Therapy and Toxicology, Vol. 29, No. 1, p. 23-37 (1991)等)。しかし、フィソスチグミンは、作用持続時間が短い、毒性が強いなどの欠点を有している。一

方、合成品として、種々の異項環化合物が提案されている。例えば、EP-A-O, 378, 207、特開昭62-234065号、特開昭64-79151号及び特開平2-169569号には含窒素異項環を有するコリンエステラーゼ阻害剤が記載されており、また特開昭52-72829号及び特開昭55-9070号には上記コリンエステラーゼ阻害剤と化学構造が類似する抗うつ剤または抗不安剤が記載されている。

【0003】詳しくは、EP-A-O, 378, 207 には、式

【化7】



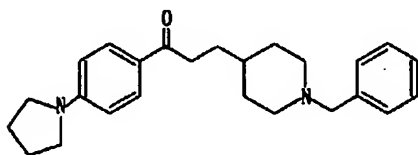
【式中、Bは置換されていてもよい飽和又は不飽和の5～7員アザ複素環状基を示し、Aは結合手又は炭化水素残基、オキソ基若しくはヒドロキシ基で置換さ

【化8】

れていてもよいアルキレン基又はアルケニレン基を示し、 --- は単結合若し

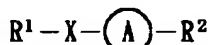
くは二重結合を示し(但し、Aが結合手を表す時は、 --- は単結合を表す)、 R_2 、 R_3 はそれぞれ独立して水素原子若しくは置換基を有していてもよい炭化水素残基を示す(但し、同時に水素原子ではない)又は、隣接する窒素原子とともに環状アミノ基を形成していてもよく、nは0、1又は2を示し、pは1又は2を示す]で表わされる環状アミン化合物およびその塩、具体的には下記の化合物

【化9】



などが記載されている。特開昭62-234065号には、式

【化10】



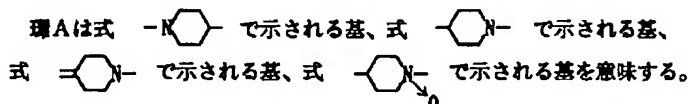
【式中、 R^1 は置換若しくは無置換のベンゼン、ピリジン、ピラジン、インドール、アントラキノ、キノリン、置換若しくは無置換のフタールイミド、ホモフタールイミド、ピリジジカルボン酸イミド、ピリジン-N-

オキサイド、ピラジンジカルボン酸イミド、ナフタレンジカルボン酸イミド、置換若しくは無置換のキナゾリンジオン、1,8-ナフタールイミド、ピシクロ[2.2.2]、オクト-5-エン-2,3-ジカルボン酸イミド、ピロメリルイミドから選ばれるものから誘導される一価の基を意味する。

【0004】Xは式 $-(CH_2)_m-$ (式中、mは0～7の整数を示す)で示される基、式 $-O(CH_2)_n-$ で示される基、式 $-S(CH_2)_n-$ で示される基、式 $-NH(CH_2)_n-$ で示される基、式 $-SO_2NH(CH_2)_n-$ で示される基、式 $-NH-CO-(CH_2)_n-$ で示される基、式 $-NH(CH_2)_n-CO-$ で示される基、式 $-COO(CH_2)_n-$ で示される基、式 $-CH_2NH(CH_2)_n-$ で示される基、式 $-CO-NR^3-(CH_2)_n-$ で示される基

(Xの定義中、これまでの式でnはいずれも1～7の整数を意味し、 R^3 は低級アルキル又はベンジル基を意味する)、式 $-O-CH_2CH_2CH(CH_3)-$ で示される基、式 $-O-CH(CH_3)CH_2CH_2-$ で示される基、式 $-O-CH_2CH_2CH=$ で示される基、又は式 $-O-CH_2CH(OH)CH_2-$ で示される基を意味する。

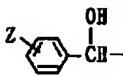
【化11】



【0005】 R^2 は水素原子、低級アルキル基、置換若しくは無置換のベンジル基、置換若しくは無置換のベン

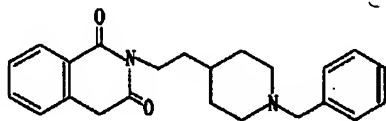
ゾイル基、ピリジル基、2-ヒドロキシエチル基、ピ

【化12】

リジルメチル基、又は式  (式中、Zはハロゲン原子を意味する) で表わされる基を意味する。]

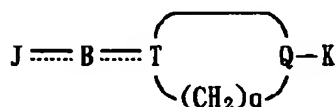
で表わされるピペリジン誘導体又はその薬理的に許容できる塩、具体的には、下記の化合物

【化13】



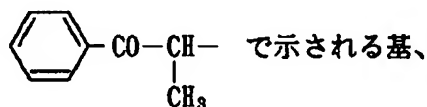
などが記載されている。特開昭64-79151号及び特開平2-169569号には、一般式

【化14】



【式中、Jは(a)置換若しくは無置換の次に示す基；①フェニル基、②ピリジル基、③ピラジリル基、④キノリル基、⑤シクロヘキシル基、⑥キノキサリル基又は⑦フリル基、(b)フェニル基が置換されていてもよい次の群から選択された一価又は二価の基；①インダニル、②インダノニル、③インデニル、④インデノニル、⑤インダンジオニル、⑥テトラロニル、⑦ベンズスぺロニル、⑧インダノリル、⑨式

【化15】



(c)環状アミド化合物から誘導される一価の基、(d)低級アルキル基、又は(e)式 $R^1-CH=CH-$ (式中、 R^1 は水素原子又は低級アルコキシカルボニル基を意味する) で示される基を意味する。

【0006】Bは式 $-(C(R^2)H)_n-$ で示される基、式 $-CO-(C(R^2)H)_n-$ で示される基、式 $-NR^2-(C(R^2)H)_n-$ (式中、 R^2 は水素原子、低級アルキル基、アシル基、低級アルキルスルホニル基、置換されていて

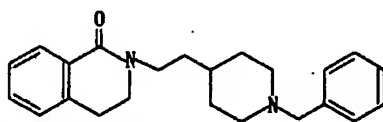
もよいフェニル基又はベンジル基を意味する) で示される基、式 $-CO-NR^4-(C(R^2)H)_n-$ (式中、 R^4 は水素原子、低級アルキル基又はフェニル基を意味する) で示される基、式 $-CH=CH-(C(R^2)H)_n-$ で示される基、式 $-O-COO-(C(R^2)H)_n-$ で示される基、式 $-O-CO-NH-(C(R^2)H)_n-$ で示される基、式 $-NH-CO-(C(R^2)H)_n-$ で示される基、式 $-CH_2-CO-NH-(C(R^2)H)_n-$ で示される基、式 $-CO-NH-(C(R^2)H)_n-$ で示される基、式 $-C(OH)H-(C(R^2)H)_n-$ で示される基 (以上の式中、 n は0又は1~10の整数を意味する。 R^2 は式 $-(C(R^2)H)_n-$ で示されるアルキレン基が置換基を持たないか、又は1つ又は1つ以上のメチル基を有しているような形で水素原子又はメチル基を意味する。)、式 $=(CH-CH=CH)_b-$ (式中、 b は1~3の整数を意味する) で示される基、式 $=CH-(CH_2)_c-$ (式中、 c は0又は1~9の整数を意味する) で示される基、式 $=(CH-CH)_d=$ (式中、 d は0又は1~5の整数を意味する) で示される基、式 $-CO-CH=CH-CH_2-$ で示される基、式 $-CO-CH_2-C(OH)H-CH_2-$ で示される基、式 $-C(CH_3)H-CO-NH-CH_2-$ で示される基、式 $-CH=CH-CO-NH-(CH_2)_2-$ で示される基、式 $-NH-$ で示される基、式 $-O-$ で示される基、式 $-S-$ で示される基、ジアルキルアミノアルキルカルボニル基又は低級アルコキシカルボニル基を意味する。Tは窒素原子又は炭素原子を意味する。Qは窒素原子、炭素原子又は式 $>N \rightarrow O$ で示される基を意味する。Kは水素原子、置換若しくは無置換のフェニル基、フェニル基が置換されてもよいアリールアルキル基、フェニル基が置換されていてもよいシンナミル基、低級アルキル基、ピリジリルメチル基、シクロアルキルアルキル基、アダマンタンメチル基、フリルメチル基、シクロアルキル基、低級アルコキシカルボニル基又はアシル基を意味する。 q は1~3の整数を意味する。

【化16】

式中、 \equiv は単結合若しくは二重結合を意味する。]

で表される環状アミン誘導体及びその薬理的に許容できる塩、具体的には下記の化合物

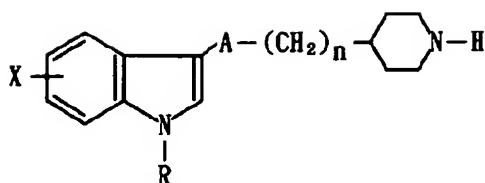
【化17】



などが記載されている。

【0007】特開昭52-72829号には、特にセロトニン作動性系機能障害によって生ずる病気の治療に使用される、一般式

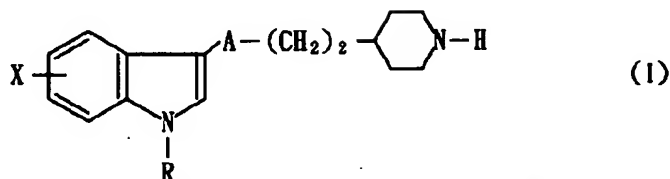
【化18】



〔式中、Rは水素原子、炭素原子1ないし4個を含有するアルキル基又はアルキル部分が炭素原子1若しくは2個含有するアラルキル基を表わし、Xは水素原子又はハロゲン原子、それぞれの基が炭素原子1ないし4個を有

することができるアルキル、アルコキシ又はアルキルチオ基、トリフルオロメチル、ニトロ、ヒドロキシ又は置換されていないアミノ基又は1個若しくは2個のアルキル基又はアシル又はアルキルスルホニル基で置換されているアミノ基を表わし、Aは基-CO-又は基-CH₂-を表わし、そしてnは0、1又は2である。〕の化合物又はその薬剂的に許容される塩を含有する薬剂的組成物が記載されており、特開昭55-9070号には、一般式

【化19】

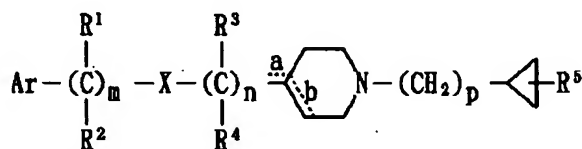


〔式中、Rは水素原子、炭素原子1～4個を有するアルキル基又はアルキル基が炭素原子1～2個を有するアラルキル基であり、Xは水素原子あるいはハロゲン原子、アルキル基、アルコキシ基又はアルキル基が炭素原子1～4個を有するアルキルチオ基であり、Aは-CO-又は-CH₂-であり、nは1又は2である。〕を有する

インドール誘導体であって、³H-ジアゼパムの受容部に親和性を有する医薬活性化合物が記載されている。

【0008】さらに、WO91/03243には、抗精神薬として用いられる一般式

【化20】



〔式中、mは0ないし3を、nは0ないし3を示し、m、nが共に0を示すことはなく、pは0ないし3を、Xは、O、S、SO、SO₂、NR⁶、CR⁷R⁸、COまたはCHOHを、R¹、R³およびR⁷はそれぞれ水素原子、C₁₋₅アルキル、ハロゲン、NR¹⁰R¹¹、OH、COOH、C₂₋₆カルボアルコキシ、CN、Ar、C₁₋₅アルコキシまたはC₁₋₅アルキルチオを示し、R²、R⁴およびR⁸はそれぞれ水素原子、C₁₋₅アルキル、C₂₋₆カルボアルコキシ、CN、C₁₋₅アルコキシまたはAr¹を示し、XがO、S、SO、SO₂またはNR⁶の時、R¹、R²、R³およびR⁴はC₁₋₅アルコキシ、C₁₋₅アルキルチオ、NR¹⁰R¹¹またはOHではなく、R⁵は水素原子、アルキル、ハロゲン、OHまたはアルケニルを、R⁶は水素原子、C₁₋₅アルキルまたはAr¹を、ArおよびAr¹はそれぞれナフチル、ピリジル、ピリミジル、インドリル、キノリニル、イソキノリニルまたはフェニル基を示し、これらの基はC₁₋₃アルキル、C₁₋₃アルコキシ、1ないし7のハロゲン原子を有するC₁₋₃ハロアルキル、SH、S(O)_t-C₁₋₃アルキル(tは1、2または3)、C₂₋₆ジアルキルアミノ、ハロゲン、C₁₋₃アルキルアミノ、NH₂、CN、NO₂、SO₃H、テトラゾール、COOH、C₂₋₆カルボアルコキシ、CONH₂、SO₂NO₂、COR⁹、CONR¹²R¹³、SO₂N

R¹²R¹³、Ar²、OAr²またはSAr²で置換されていてもよい。Ar²はナフチルまたはフェニル基であり、これらの基はC₁₋₃アルキル、1ないし7のハロゲン原子を有するC₁₋₃ハロアルキル、C₁₋₃アルコキシ、ハロゲンまたはC₁₋₃アルキルチオで置換されていてもよい。R⁹、R¹⁰、R¹¹、R¹²およびR¹³はそれぞれ水素原子、C₁₋₅アルキルまたはフェニルを示し、R¹⁰とR¹¹は共にC₃₋₆アルキレン鎖を、R¹²とR¹³は共にC₃₋₆アルキレン鎖を形成してもよい。aまたはbは二重結合または単結合を示し、共に二重結合を示すことはない。〕で表わされる化合物またはその薬理的に許容できる塩が記載されている。

【0009】

【発明が解決しようとする課題】しかし、老年期痴呆症が増加する今日では、老年期痴呆症治療・予防作用を有することが知られている公知の化合物に比べて、より強い作用を有し、作用時間が長く、しかも毒性が弱い優れた老年期痴呆症治療・予防剤の開発が望まれている。

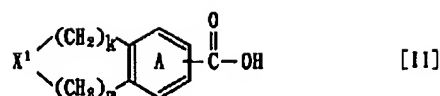
【0010】

【課題を解決するための手段】本発明は、特異的な化学構造のを有する新規化合物の創製に成功するとともに、これが予想外にも優れた老年期痴呆症治療・予防作用を有していることを見出したことにより完成され、詳しく

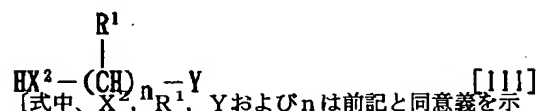
(1) 式

$$\begin{array}{c} \text{X}^1 \begin{array}{l} \diagup (\text{CH}_2)_k \\ \diagdown (\text{CH}_2)_n \end{array} \text{C}_6\text{H}_4 \text{A} \begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{C} \end{array} \text{X}^2 - \begin{array}{c} \text{R}^1 \\ | \\ (\text{CH})_n \end{array} - \text{Y} \quad [1] \end{array}$$

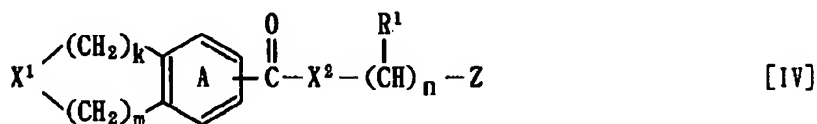
【化22】



【化23】



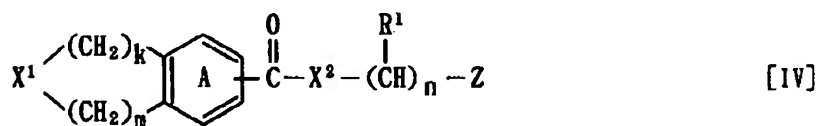
【化24】



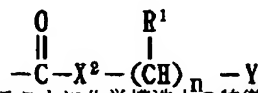
【化25】



【化 2 6】



【化27】



が結合していることに化学構造上の特徴を有する新規な

化合物であって、この特徴に基づいて優れた老年期痴呆症治療・予防作用を示す。

【0011】前記式において、 X^1 は $R^4-N<$ (R^4 は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよいアシル基を示す)、酸素原子または硫黄原子を示す。 X^2 は $R^5-N<$ (R^5 は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよいアシル基を示す)または酸素原子を示す。 R^1 は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基を示し、 n の繰返しにおいてそれぞれ異なってもよい。上記 R^1 、 R^4 および R^5 で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「炭化水素基」としては、たとえば、鎖状または環状あるいはそれらの組み合わせからなる C_{1-18} 炭化水素基などが用いられる。このような鎖状炭化水素基としては、例えば直鎖状もしくは分枝状の C_{1-11} アルキル基 (例えば、メチル、エチル、 n -プロピル、 i -プロピル、 n -ブチル、 i -ブチル、tert-ブチル、 n -ペンチル、 n -ヘキシルなど)、直鎖状もしくは分枝状の C_{2-4} アルケニル基 (例えば、ビニル、アリル、2-ブテニルなど) および直鎖状もしくは分枝状の C_{2-4} アルキニル基 (例えば、プロパルギル、2-ブチニルなど) などが用いられる。環状炭化水素基としては、例えば C_{3-7} 単環シクロアルキル基 (例えば、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなど)、 C_{8-14} 架橋環式飽和炭化水素基 (例えば、ビスシクロ[3.2.1]オクト-2-イル、ビスシクロ[3.3.1]ノン-2-イル、アダマンタン-1-イルなど)、 C_{6-14} アリール基 (例えば、フェニル基、ナフチル基など) などが用いられる。また、鎖状と環状の組み合わせからなる炭化水素基としては、例えば C_{7-18} アラルキル (例えばフェニルメチル、フェニルエチル、フェニルプロピル、フェニルブチル、フェニルペンチル、フェニルヘキシル、 α -ナフチルメチルなどのフェニル- C_{1-12} アルキルまたはナフチル- C_{1-8} アルキル、例えばジフェニルメチル、ジフェニルエチルなどのジフェニル- C_{1-3} アルキルなど)、 C_{6-14} アリール- C_{2-12} アルケニル (例えばスチリル、シンナミル、4-フェニル-2-ブテニル、4-フェニル-3-ブテニルなどのフェニル- C_{2-12} アルケニルなど)、 C_{6-14} アリール- C_{2-12} アルキニル (例えば、フェニルエチニル、3-フェニル-2-プロピニル、3-フェニル-1-プロピニルなどのフェニル- C_{2-12} アルキニルなど)、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-6} アルキル (例えば、シクロプロピルメチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチル、シクロヘブチルメチル、シクロプロピルエチル、シクロブチルエチル、シクロペンチルエチル、シクロヘキシルエチル、シクロヘブチルエチル、シクロプロピルプロピル、シクロブチルプロピル、シクロペンチルプロピル、シクロヘキシルプロピル、シクロヘブチルプロピル、シクロプロピルブチ

ル、シクロブチルブチル、シクロペンチルブチル、シクロヘキシルブチル、シクロヘブチルブチル、シクロプロピルペンチル、シクロブチルペンチル、シクロペンチルペンチル、シクロヘキシルペンチル、シクロヘブチルペンチル、シクロプロピルヘキシル、シクロブチルヘキシル、シクロペンチルヘキシル、シクロヘキシルヘキシル、シクロヘブチルヘキシルなど) などが用いられる。

【0012】 R^1 、 R^4 および R^5 で表わされる「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「炭化水素基」としては、例えば直鎖状もしくは分枝状 C_{1-11} アルキル基、好ましくは直鎖状もしくは分枝状 C_{1-7} アルキル基 (例えば、メチル、エチル、 n -プロピル、 i -プロピル、 n -ブチル、 i -ブチル、tert-ブチル、 n -ペンチル、 n -ヘキシルなど) または C_{7-18} アラルキル基、好ましくは C_{7-10} アラルキル基 (例えば、フェニルメチル、フェニルエチル、フェニルプロピルなどのフェニル- C_{1-4} アルキルなど) などが繁用される。 R^1 、 R^4 および R^5 で表わされる炭化水素基は置換基を有していてもよく、このような置換基としては炭化水素基の置換基として一般に用いられるものなどを適宜用いることができる。具体的には、上記の C_{1-11} アルキル、 C_{2-4} アルケニル、 C_{2-4} アルキニル、 C_{3-7} 単環シクロアルキル、 C_{8-14} 架橋環式飽和炭化水素基が有していてもよい置換基としては、例えばハロゲン原子 (例えば、フルオロ、クロル、ブロム、ヨードなど)、ニトロ基、シアノ基、ヒドロキシ基、 C_{1-4} アルコキシ基 (例えば、メトキシ、エトキシ、プロピルオキシ、ブチルオキシ、イソプロピルオキシなど)、 C_{1-4} アルキルチオ基 (例えば、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオなど)、アミノ基、モノまたはジ C_{1-4} アルキルアミノ基 (例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノなど)、5ないし7員環状アミノ基 (例えば、ピロリジノ、ピペリジノ、モルホリノなど)、 C_{1-4} アルキルカルボニルアミノ基 (例えば、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ブチリルアミノなど)、 C_{1-4} アルキルスルホニルアミノ基 (例えば、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノなど)、 C_{1-4} アルコキシカルボニル基 (例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニルなど)、カルボキシ基、 C_{1-6} アルキルカルボニル基 (例えば、メチルカルボニル、エチルカルボニル、プロピルカルボニルなど)、カルバモイル基、モノまたはジ C_{1-4} アルキルカルバモイル基 (例えば、メチルカルバモイル、エチルカルバモイルなど)、 C_{1-6} アルキルスルホニル基 (例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニルなど) などから選ばれた1ないし5個が用いられる。

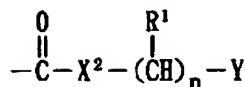
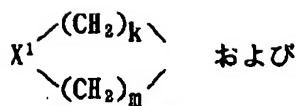
【0013】 R^1 、 R^4 、 R^5 で表わされる C_{6-14} アリール基が有していてもよい置換基としては、例えば、 C_{1-4} アルキル基 (例えば、メチル、エチル、プロピル、

ブチルなど)、ハロゲン原子(例えば、フルオロ、クロル、ブロム、ヨードなど)、ニトロ基、シアノ基、ヒドロキシ基、 C_{1-4} アルコキシ基(例えば、メトキシ、エトキシ、プロピルオキシ、ブチルオキシ、イソプロピルオキシなど)、 C_{1-4} アルキルチオ基(例えば、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオなど)、アミノ基、モノまたはジ C_{1-4} アルキルアミノ基(例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノなど)、5ないし7員環状アミノ基(例えば、ピロリジノ、ピペリジノ、モルホリノなど)、 C_{1-4} アルキルカルボニルアミノ基(例えば、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ブチリルアミノなど)、アミノカルボニルオキシ基、モノまたはジ C_{1-4} アルキルアミノカルボニルオキシ基(例えば、メチルアミノカルボニルオキシ、エチルアミノカルボニルオキシ、ジメチルアミノカルボニルオキシ、ジエチルアミノカルボニルオキシなど)、 C_{1-4} アルキルスルホニルアミノ基(例えば、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノ、プロピルスルホニルアミノなど)、 C_{1-4} アルコキシカルボニル基(例えばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロトキシカルボニルなど)、カルボキシ基、 C_{1-6} アルキルカルボニル基(例えば、メチルカルボニル、エチルカルボニル、ブチルカルボニルなど)、 C_{3-7} シクロアルキルカルボニル(例えば、シクロヘキシルカルボニルなど)、カルバモイル基、モノまたはジ C_{1-4} アルキルカルバモイル基(例えば、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル、プロピルカルバモイル、ブチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、ジブチルカルバモイルなど)、 C_{1-6} アルキルスルホニル基(例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニルなど)、 C_{3-7} シクロアルキルスルホニル(例えば、シクロペンチルスルホニル、シクロヘキシルスルホニルなど)、あるいは1-4個の置換基を有していてもよいフェニル、ナフチル、モノ-またはジ-フェニル- C_{1-3} アルキル(例えばベンジル、ジフェニルメチルなど)、フェノキシ、ベンゾイル、フェノキシカルボニル、フェニル- C_{1-4} アルキルカルバモイル、フェニルカルバモイル、フェニル- C_{1-4} アルキルカルボニルアミノ、ベンゾイルアミノ、フェニル- C_{1-4} アルキルスルホニル、フェニルスルホニル、フェニル- C_{1-4} アルキルスルフィニル、フェニル- C_{1-4} アルキルスルホニルアミノまたはフェニルスルホニルアミノ基(それぞれのフェニル基またはナフチル基における置換基としては、例えばメチル、エチル、プロピル、ブチル、イソプロピルなどの C_{1-4} アルキル基、メトキシ、エトキシ、 n -プロピルオキシ、 i -プロピルオキシ、 n -ブチルオキシなどの C_{1-4} アルコキ

シ基、クロル、ブロム、ヨードなどのハロゲン原子、水酸基、ベンジルオキシ基、アミノ基、上記のごときモノまたはジ C_{1-4} アルキルアミノ基、ニトロ基、上記のごとき C_{1-6} アルキルカルボニル基、ベンゾイル基などが用いられる。)などが用いられる。これら C_{6-14} アリール基に置換していてもよい置換基の数は1~5個程度が適当である。 R^1 、 R^4 、 R^5 で表わされる C_{7-18} アラルキル、 C_{6-14} アリール- C_{2-12} アルケニル、 C_{6-14} アリール- C_{2-12} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-6} アルキル基が有していてもよい置換基としては、例えば前述した C_{6-14} アリール基が有していてもよい置換基と同様のものなどが用いられる。これら C_{7-18} アラルキル、 C_{6-14} アリール- C_{2-12} アルケニル、 C_{6-14} アリール- C_{2-12} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-6} アルキル基が有していてもよい置換基の数は1~5個程度が適当である。

【0014】 R^4 および R^5 で表わされる「置換基を有していてもよいアシル基」の「アシル基」としては、例えばカルボン酸アシル基(例えば、ホルミルや、アセチル、プロピオニル、ブチリル、ベンゾイルなどの C_{1-8} アルキル-カルボニルまたは C_{6-14} アリール-カルボニルなど)、スルホン酸アシル基(例えば、メタンスルホニル、エタンスルホニル、プロパンスルホニル、ベンゼンスルホニル、 p -トルエンスルホニルなどの C_{1-7} アルキルスルホニルまたは C_{6-14} アリールスルホニルなど)、ホスホン酸アシル基(例えば、メタンホスホニル、エタンホスホニル、プロパンホスホニル、ベンゼンスルホニルなどの C_{1-7} アルキルホスホニルまたは C_{6-14} アリールホスホニルなど)、置換オキシカルボニル基(例えば、メチルオキシカルボニル、第三ブチルオキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニルなどの C_{1-8} アルキル-オキシカルボニル又は C_{7-8} アラルキルオキシカルボニルなど)などが用いられる。なかでも、上述した C_{1-8} アルキル-カルボニルが好ましい。これらアシル基が有していてもよい置換基としては、ハロゲン原子(例えば、フルオロ、クロル、ブロム、ヨードなど)、アミノ基、モノまたはジ- C_{1-6} アルキルアミノ基(例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、ヘキシルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノなど)、 C_{1-4} アルコキシ基(例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシなど)などから選ばれた1~3個好ましくは1~2個が用いられる。 R^4 の好ましい例は、例えば C_{1-8} アルキル-カルボニルなどであり、特にアセチルなどがよい。 R^5 の好ましい例は、例えば水素原子などである。

【0015】A環で表されるベンゼン環は、式【化28】



で置換されている以外に、さらに置換基を有していてもよく、このような置換基としては、例えば上記 R^1 、 R^4 および R^5 の C_{6-14} アリール基で述べた置換基などが用いられ、その個数は1ないし3個である。このようなベンゼン環がさらに有していてもよい置換基の好ましいものとしては、例えばフルオロ、クロルなどのハロゲン、トリフルオロメチルなどのハロゲノ- C_{1-3} アルキル、メチルなどの C_{1-3} アルキル、メトキシなどの C_{1-3} アルコキシなどである。特にフルオロなどのハロゲンが好ましい。Yは置換されていてもよいアミノ基または置換基を有していてもよい含窒素飽和複素環基を示す。Yで表わされる「置換されていてもよいアミノ基」としては、例えば式

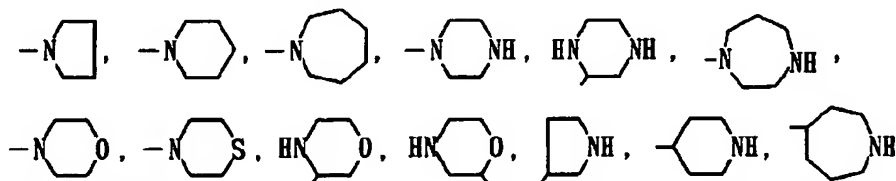
【化29】



〔式中、 R^2 および R^3 は前記と同意義を示す。〕で表わされる基などが用いられる。 R^2 および R^3 で表わされる置換基を有していてもよい炭化水素基としては、例えば前述した R^1 、 R^4 および R^5 で表わされる置換基を有していてもよい炭化水素基などが用いられる。 R^2 および R^3 で表わされる「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「炭化水素基」としては、例えば直鎖状もしくは

分枝状 C_{1-11} アルキル基、好ましくは直鎖状もしくは分枝状 C_{1-7} アルキル基（例えば、メチル、エチル、 n -プロピル、 i -プロピル、 n -ブチル、 i -ブチル、tert-ブチル、 n -ペンチル、 n -ヘキシルなど）または C_{7-18} アラルキル基（例えば、フェニルメチル、フェニルエチル、フェニルプロピル、フェニルヘキシルなどのフェニル- C_{1-12} アルキルや α -ナフチルメチルなどのナフチル- C_{1-8} アルキルなど）、好ましくは C_{7-10} アラルキル基（例えば、フェニルメチル、フェニルエチル、フェニルプロピルなど）などが繁用される。 R^2 および R^3 の好ましい例は、例えば直鎖状もしくは分枝状 C_{1-7} アルキル基（例えば、メチル、エチル、 n -プロピル、 i -プロピル、 n -ブチル、 i -ブチル、tert-ブチル、 n -ペンチル、 n -ヘキシルなど）または C_{7-10} アラルキル基（例えば、フェニルメチル、フェニルエチル、フェニルプロピルなど）などであり、特にエチル、フェニルメチルなどがよい。Yで表わされる「置換基を有していてもよい含窒素飽和複素環基」の「含窒素飽和複素環基」としては、窒素原子1個以外にヘテロ原子として例えば窒素原子、酸素原子または硫黄原子などを1ないし3個を含有していてもよく、特に5ないし9員含窒素飽和複素環基などが好ましい。より具体的には、

【化30】



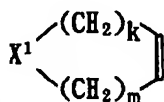
などの5ないし7員環の基が好ましい。

【0016】上記「含窒素飽和複素環基」が有していてもよい置換基としては、例えば上記 R^1 、 R^4 および R^5 で述べた置換基を有していてもよい炭化水素基、ハロゲン原子（例えば、フルオロ、クロル、ブロム、ヨードなど）、ニトロ基、シアノ基、ヒドロキシ基、 C_{1-4} アルコキシ基（例えば、メトキシ、エトキシ、プロピルオキシ、ブチルオキシ、イソプロピルオキシなど）、 C_{1-4} アルキルチオ基（例えば、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオなど）、アミノ基、モノ-またはジ- C_{1-4} アルキルアミノ基（例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノなど）、5ないし7員環状アミノ基（例えば、ピロリジノ、ピペリジノ、モルホリノなど）、 C_{1-4} アルキル-カルボニルアミノ基（例えば、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ブチリル

アミノなど）、 C_{1-4} アルキルスルホニルアミノ基（例えば、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノなど）、 C_{1-4} アルコキシ-カルボニル基（例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロピルカルボニルなど）、フェニル C_{1-4} アルキル-オキシカルボニル（例えば、ベンジルオキシカルボニルなど）、カルボキシ基、 C_{1-6} アルキル-カルボニル基（例えば、メチルカルボニル、エチルカルボニル、プロピルカルボニルなど）、置換基を有していてもよいベンゾイル基（ここにおいて、置換基としては、例えばメチル、エチルなどの C_{1-4} アルキル、例えばフルオロ、クロル、プロモなどのハロゲン、例えばメトキシ、エトキシなどの C_{1-4} アルコキシ、例えばメチルアミン、ジメチルアミンなどのモノ-またはジ- C_{1-4} アルキルアミン、例えばピペリジノ、モルホリノなどの5ないし7員環状アミノ基、ニトロ、ヒドロキシなどより選ばれた1ない

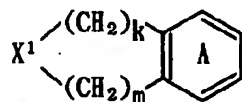
し3個が用いられ、具体例としては4-フルオロベンゾイル、3, 4-ジメトキシベンゾイルなどがある)、カルバモイル基、モノまたはジC₁₋₄アルキルカルバモイル基(例えば、メチルカルバモイル、エチルカルバモイルなど)、C₁₋₆アルキルスルホニル基(例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニルなど)などから選ばれた1ないし5個が用いられる。なかでも、上記R¹、R⁴およびR⁵で述べた置換基を有していてもよい炭化水素基が好ましく、鎖状もしくは分枝状のC₁₋₁₁アルキル基、特に直鎖状もしくは分枝状のC₁₋₇アルキル基(例えば、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、n-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、n-ヘキシルなど)またはC₇₋₁₈アラキル基(例えば、フェニルメチル、フェニルエチル、フェニルプロピル、フェニルヘキシルなどのフェニル-C₁₋₁₂アルキルやα-ナフチルメチルなどのナフチル-C₁₋₈アルキルなど)、特にC₇₋₁₀アラキル基(例えば、フェニルメチル、フェニルエチル、フェニルプロピルなど)などが繁用される。nは1ないし10の整数を示す。kは0ないし3の整数を示す。mは1ないし8の整数を示す。すなわち、環

【化31】



は4ないし14員環を形成することができる。

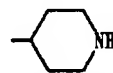
【0017】X¹の好ましい例は、R⁴-N<などであって、なかでもR⁴が水素原子、直鎖状もしくは分枝状C₁₋₃アルキル基(例えば、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル)、フェニルメチル、フェニル、C₁₋₄アルキル-カルボニル(例えば、アセチル、プロピオニル、ブチリル)、ベンゾイル、C₁₋₄アルキル-オキシカルボニル(例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル)などの場合がより好ましい。特に、C



で表される含窒素縮合複素環としては、例えば2, 3-ジヒドロ-1H-インドール、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン、2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン、2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン、2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン、1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-1-ベンズアゾシン、1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-2-ベンズアゾシン、1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-3-ベンズアゾシン、2, 3,

1-4アルキル-カルボニル(例えば、アセチルなど)などがより好ましい。X²の好ましい例は、酸素原子またはR⁵-N<などであり、R⁵としては水素原子、直鎖状もしくは分枝状C₁₋₃アルキル基(例えば、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル)、C₁₋₄アルキル-カルボニル(例えば、アセチル、プロピオニル、ブチリル)、ベンゾイルなどの場合が好ましく、特に水素原子などの場合がよい。R¹としては、例えば水素原子などが好ましい。Yの好ましい例は、例えば基【VI】(特に、R²、R³の一方が直鎖状もしくは分枝状C₁₋₇アルキル基(例えば、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、n-ヘキシルなど)で、他方がC₇₋₁₀アラキル基(例えばフェニルメチル、フェニルエチル、フェニルプロピルなど)の場合など)または

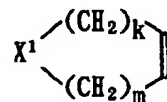
【化32】



などである。A環の好ましい例は、置換基を有していないベンゼン環である。

【0018】k及びmの好ましい例としては、kとmの和(k+m)が2ないし6の整数のとき、すなわち

【化33】



が5など9員環を形成する場合が好ましい。さらにk, mの組み合わせとしては、kが0のときmとしては2, 3, 4または5が、kが1のときmとしては1, 2または3が、またkが2のときはmは2が好ましい。すなわち、

【化34】

(X¹=R⁴-N<)

4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-1H-1-ベンズアゾニン、2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-1H-2-ベンズアゾニン、2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-1H-3-ベンズアゾニン、2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-1H-4-ベンズアゾニンなどが好ましい。

【0019】

【化35】



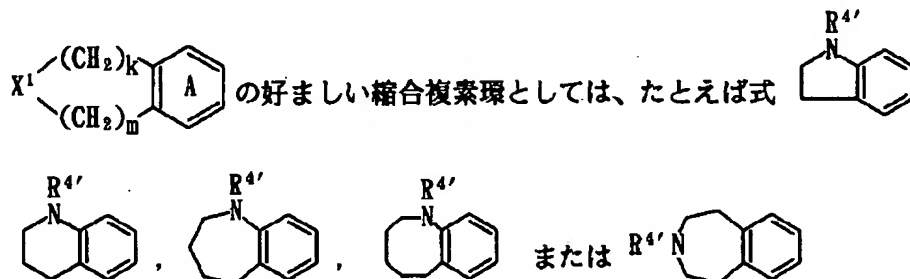
で表される含酸素縮合複素環としては、例えば2, 3-ジヒドロベンゾフラン、1, 3-ジヒドロイソベンゾフラン、3, 4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン、3, 4-ジヒドロ-1H-2-ベンゾピラン、2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1-ベンゾオキセピン、1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2-ベンゾオキセピン、1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-3-ベンゾオキセピン、3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-1-ベンゾオキソシン、3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-1H-2-ベンゾオキソシン、1, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-3-ベンゾオキソシン、2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-1-ベンゾオキソニン、1, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-2-ベンゾオキソニン、1, 2, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-3-ベンゾオキソニン、1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-4-ベンゾオキソニンなどが好ましい。

【化36】



で表される含硫黄縮合複素環としては、例えば2, 3-ジヒドロ [b] チオフェン、1, 3-ジヒドロベンゾ [c] チオフェン、3, 4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾチオピラン、3, 4-ジヒドロ-1H-2-ベンゾチオピラン、2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1-ベンゾチエピン、1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2-ベンゾチエピン、1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-3-ベンゾチエピン、3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-1-ベンゾチオシン、3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-1H-2-ベンゾチオシン、1, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-3-ベンゾチオシン、2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-1-ベンゾチオニン、1, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-2-ベンゾチオニン、1, 2, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-3-ベンゾチオニン、1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-4-ベンゾチオニンなどが好ましい。

【化37】

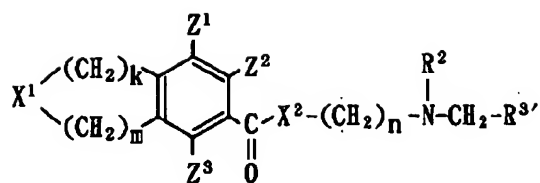


〔式中、 $R^{4'}$ は水素原子、アセチル基または C_{1-3} アルキル基を示す。〕で表わされる含窒素縮合複素環などがある。上記式中、 $R^{4'}$ で示される C_{1-3} アルキル基はメチル、エチル、プロピル、i-プロピルである。nとしては、Yが置換されていてもよいアミノ基である場合は、3ないし7の整数が好ましく、特に5などがよい。また、Yが置換基を有していてもよい含窒素飽和複素環

基である場合、nは1ないし5の整数が好ましく、特に2などが好ましい。より具体的には、式〔I〕の化合物としては、例えば下記の化合物およびその塩が好ましい。

【0020】






【表1】



No.	X ¹	X ²	k	m	n	Z ¹	Z ²	Z ³	R ²	R ^{3'}
1	NH	NH	0	2	4	H	H	H	C ₂ H ₅	Ph
2	NH	NH	0	2	5	H	H	H	C ₂ H ₅	Ph
3	NH	NH	0	2	6	H	H	H	C ₂ H ₅	Ph
4	NAc	NH	0	2	5	H	H	H	C ₂ H ₅	Ph
5	NCH ₃	NH	0	2	5	H	H	H	C ₂ H ₅	Ph
6	NCH ₂ Ph	NH	0	2	5	H	H	H	C ₂ H ₅	Ph
7	NCO ₂ CH ₃	NH	0	2	5	H	H	H	C ₂ H ₅	Ph
8	NAc	NAc	0	2	5	H	H	H	C ₂ H ₅	Ph
9	NH	NH	0	2	5	H	H	H	CH ₃	Ph
10	NH	NH	0	2	5	H	H	H	C ₃ H ₇	Ph
11	NH	NH	0	2	4	Cl	H	H	C ₂ H ₅	Ph
12	NH	NH	0	2	5	H	OH	H	C ₂ H ₅	Ph
13	NH	NH	0	2	6	H	OCH ₃	H	C ₂ H ₅	Ph
14	NAc	NH	0	2	5	F	H	CH ₃	C ₂ H ₅	Ph
15	NCH ₂ Ph	NH	0	2	5	NO ₂	H	H	C ₂ H ₅	Ph
16	NH	NH	0	2	5	H	H	H	C ₂ H ₅	
17	NH	NH	0	2	5	H	H	H	C ₂ H ₅	
18	NH	NH	0	2	5	H	H	H	C ₂ H ₅	
19	NAc	NH	0	2	5	H	H	H	C ₂ H ₅	
20	NAc	NH	0	2	5	H	H	H	C ₂ H ₅	

[0021]

【表2】

No.	X ¹	X ²	k	m	n	Z ¹	Z ²	Z ³	R ²	R ^{3'}
21	NH	NH	0	3	4	H	H	H	C ₂ H ₅	Ph
22	NH	NH	0	3	5	H	H	H	C ₂ H ₅	Ph
23	NH	NH	0	3	6	H	H	H	C ₂ H ₅	Ph
24	NAc	NH	0	3	5	H	H	H	C ₂ H ₅	Ph
25	NCH ₃	NH	0	3	5	H	H	H	C ₂ H ₅	Ph
26	NCH ₂ Ph	NH	0	3	5	H	H	H	C ₂ H ₅	Ph
27	NCO ₂ CH ₃	NH	0	3	5	H	H	H	C ₂ H ₅	Ph
28	NAc	NAc	0	3	5	H	H	H	C ₂ H ₅	Ph
29	NH	NH	0	3	5	H	H	H	CH ₃	Ph
30	NH	NH	0	3	5	H	H	H	C ₃ H ₇	Ph
31	NH	NH	0	3	4	Cl	H	H	C ₂ H ₅	Ph
32	NH	NH	0	3	5	H	OH	H	C ₂ H ₅	Ph
33	NH	NH	0	3	6	H	OCH ₃	H	C ₂ H ₅	Ph
34	NAc	NH	0	3	5	F	H	CH ₃	C ₂ H ₅	Ph
35	NCH ₂ Ph	NH	0	3	5	NO ₂	H	H	C ₂ H ₅	Ph
36	NH	NH	0	3	5	H	H	H	C ₂ H ₅	
37	NH	NH	0	3	5	H	H	H	C ₂ H ₅	
38	NH	NH	0	3	5	H	H	H	C ₂ H ₅	
39	NAc	NH	0	3	5	H	H	H	C ₂ H ₅	
40	NAc	NH	0	3	5	H	H	H	C ₂ H ₅	
41	NH	NH	0	4	4	H	H	OH	C ₂ H ₅	Ph
42	NH	NH	0	4	5	H	H	H	C ₂ H ₅	Ph
43	NH	NH	0	4	6	CH ₃	H	H	C ₂ H ₅	Ph
44	NAc	NH	0	4	5	H	H	H	C ₂ H ₅	Ph
45	NCH ₃	NH	0	4	5	H	H	H	C ₂ H ₅	Ph
46	NCH ₂ Ph	NH	0	4	5	H	H	H	C ₂ H ₅	Ph

【0022】

【表3】

No.	X ¹	X ²	k	n	n	Z ¹	Z ²	Z ³	R ²	R ^{3'}
47	NC ₂ H ₅	NH	0	4	5	H	H	H	C ₂ H ₅	Ph
48	NAc	NAc	0	4	5	H	H	H	C ₂ H ₅	Ph
49	NH	NH	0	4	5	H	OCH ₃	H	CH ₃	Ph
50	NH	NH	0	4	5	OH	H	H	C ₃ H ₇	Ph
51	NH	NH	0	5	5	H	H	H	C ₂ H ₅	Ph
52	NH	NH	0	5	5	H	H	H	C ₂ H ₅	Ph
53	NH	NH	0	5	5	H	H	H	C ₂ H ₅	Ph
54	NAc	NH	0	5	5	H	H	H	C ₂ H ₅	Ph
55	NH	NH	1	1	5	H	H	H	C ₂ H ₅	Ph
56	NCH ₂ Ph	NH	1	2	5	H	H	H	C ₂ H ₅	Ph
57	NC ₂ H ₅	NH	1	2	5	H	H	H	C ₂ H ₅	Ph
58	NAc	NAc	2	2	5	H	H	H	C ₂ H ₅	Ph
59	NH	NH	2	2	5	H	OCH ₃	H	CH ₃	Ph
60	NH	NH	2	2	5	H	H	H	C ₃ H ₇	Ph
61	NH	O	0	2	4	H	H	H	C ₂ H ₅	Ph
62	NH	O	0	2	5	H	H	H	C ₂ H ₅	Ph
63	NH	O	0	2	6	H	H	H	C ₂ H ₅	Ph
64	NAc	O	0	2	5	H	H	H	C ₂ H ₅	Ph
65	NCH ₃	O	0	2	5	H	H	H	C ₂ H ₅	Ph
66	NCH ₂ Ph	O	0	2	5	H	H	H	C ₂ H ₅	Ph
67	NC ₂ H ₅	O	0	2	5	H	H	H	C ₂ H ₅	Ph
68	NAc	O	0	2	5	H	H	H	CH ₃	Ph
69	NH	O	0	2	5	H	H	H	CH ₃	Ph
70	NH	O	0	2	5	H	H	H	C ₃ H ₇	Ph
71	NH	O	0	2	4	Cl	H	H	C ₂ H ₅	Ph
72	NH	O	0	2	5	H	OH	H	C ₂ H ₅	Ph
73	NH	O	0	2	6	H	OCH ₃	H	C ₂ H ₅	Ph

【0023】

【表4】

No.	X ¹	X ²	k	m	n	Z ¹	Z ²	Z ³	R ²	R ^{3'}
47	NCO ₂ CH ₃	NH	0	4	5	H	H	H	C ₂ H ₅	Ph
48	NAc	NAc	0	4	5	H	H	H	C ₂ H ₅	Ph
49	NH	NH	0	4	5	H	OCH ₃	H	CH ₃	Ph
50	NH	NH	0	4	5	OH	H	H	C ₃ H ₇	Ph
51	NH	NH	0	5	5	H	H	H	C ₂ H ₅	Ph
52	NH	NH	0	5	5	H	H	H	C ₂ H ₅	Ph
53	NH	NH	0	5	5	H	H	H	C ₂ H ₅	Ph
54	NAc	NH	0	5	5	H	H	H	C ₂ H ₅	Ph
55	NH	NH	1	1	5	H	H	H	C ₂ H ₅	Ph
56	NCH ₂ Ph	NH	1	2	5	H	H	H	C ₂ H ₅	Ph
57	NCO ₂ CH ₃	NH	1	2	5	H	H	H	C ₂ H ₅	Ph
58	NAc	NAc	2	2	5	H	H	H	C ₂ H ₅	Ph
59	NH	NH	2	2	5	H	OCH ₃	H	CH ₃	Ph
60	NH	NH	2	2	5	H	H	H	C ₃ H ₇	Ph
61	NH	O	0	2	4	H	H	H	C ₂ H ₅	Ph
62	NH	O	0	2	5	H	H	H	C ₂ H ₅	Ph
63	NH	O	0	2	6	H	H	H	C ₂ H ₅	Ph
64	NAc	O	0	2	5	H	H	H	C ₂ H ₅	Ph
65	NCH ₃	O	0	2	5	H	H	H	C ₂ H ₅	Ph
66	NCH ₂ Ph	O	0	2	5	H	H	H	C ₂ H ₅	Ph
67	NCO ₂ CH ₃	O	0	2	5	H	H	H	C ₂ H ₅	Ph
68	NAc	O	0	2	5	H	H	H	CH ₃	Ph
69	NH	O	0	2	5	H	H	H	CH ₃	Ph
70	NH	O	0	2	5	H	H	H	C ₃ H ₇	Ph
71	NH	O	0	2	4	Cl	H	H	C ₂ H ₅	Ph
72	NH	O	0	2	5	H	OH	H	C ₂ H ₅	Ph
73	NH	O	0	2	6	H	OCH ₃	H	C ₂ H ₅	Ph

【0024】

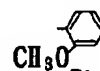
【表5】

No.	X ¹	X ²	k	m	n	Z ¹	Z ²	Z ³	R ²	R ^{3'}
47	NCO ₂ CH ₃	NH	0	4	5	H	H	H	C ₂ H ₅	Ph
48	NAc	NAc	0	4	5	H	H	H	C ₂ H ₅	Ph
49	NH	NH	0	4	5	H	OCH ₃	H	CH ₃	Ph
50	NH	NH	0	4	5	OH	H	H	C ₃ H ₇	Ph
51	NH	NH	0	5	5	H	H	H	C ₂ H ₅	Ph
52	NH	NH	0	5	5	H	H	H	C ₂ H ₅	Ph
53	NH	NH	0	5	5	H	H	H	C ₂ H ₅	Ph
54	NAc	NH	0	5	5	H	H	H	C ₂ H ₅	Ph
55	NH	NH	1	1	5	H	H	H	C ₂ H ₅	Ph
56	NCH ₂ Ph	NH	1	2	5	H	H	H	C ₂ H ₅	Ph
57	NCO ₂ CH ₃	NH	1	2	5	H	H	H	C ₂ H ₅	Ph
58	NAc	NAc	2	2	5	H	H	H	C ₂ H ₅	Ph
59	NH	NH	2	2	5	H	OCH ₃	H	CH ₃	Ph
60	NH	NH	2	2	5	H	H	H	C ₃ H ₇	Ph
61	NH	0	0	2	4	H	H	H	C ₂ H ₅	Ph
62	NH	0	0	2	5	H	H	H	C ₂ H ₅	Ph
63	NH	0	0	2	6	H	H	H	C ₂ H ₅	Ph
64	NAc	0	0	2	5	H	H	H	C ₂ H ₅	Ph
65	NCH ₃	0	0	2	5	H	H	H	C ₂ H ₅	Ph
66	NCH ₂ Ph	0	0	2	5	H	H	H	C ₂ H ₅	Ph
67	NCO ₂ CH ₃	0	0	2	5	H	H	H	C ₂ H ₅	Ph
68	NAc	0	0	2	5	H	H	H	CH ₃	Ph
69	NH	0	0	2	5	H	H	H	CH ₃	Ph
70	NH	0	0	2	5	H	H	H	C ₃ H ₇	Ph
71	NH	0	0	2	4	Cl	H	H	C ₂ H ₅	Ph
72	NH	0	0	2	5	H	OH	H	C ₂ H ₅	Ph
73	NH	0	0	2	6	H	OCH ₃	H	C ₂ H ₅	Ph

【0025】





【表6】

No.	X ¹	X ²	k	n	n	Z ¹	Z ²	Z ³	R ²	R ^{3'}
127	0	NH	0	3	4	H	H	H	C ₂ H ₅	Ph
128	0	NAc	0	3	5	H	H	H	C ₂ H ₅	Ph
129	0	NCH ₃	0	3	6	H	OCH ₃	H	CH ₃	Ph
130	0	NH	0	3	5	F	OH	H	C ₃ H ₇	Ph
131	0	NH	0	4	4	H	H	H	C ₂ H ₅	Ph
132	0	NH	0	4	5	H	H	H	C ₂ H ₅	Ph
133	0	NCH ₃	0	4	6	H	H	H	C ₂ H ₅	Ph
134	0	NH	0	4	5	Cl	H	H	C ₂ H ₅	Ph
135	0	NH	0	4	5	H	CH ₃	H	CH ₃	Ph
136	0	NH	0	5	4	H	H	H	C ₂ H ₅	Ph
137	0	NH	0	5	5	H	H	H	C ₂ H ₅	Ph
138	0	NH	0	5	6	H	H	H	C ₂ H ₅	Ph
139	0	NAc	0	5	5	H	OCH ₃	H	CH ₃	Ph
140	0	NH	0	5	5	OH	H	H	C ₃ H ₇	Ph
141	0	0	0	2	4	H	H	H	C ₂ H ₅	Ph
142	0	0	0	2	5	H	H	H	C ₂ H ₅	Ph
143	0	0	0	2	6	H	H	H	CH ₃	Ph
144	0	0	0	2	5	H	OCH ₃	H	C ₂ H ₅	Ph
145	0	0	0	2	5	F	H	H	C ₂ H ₅	Ph
146	0	0	0	3	4	H	H	H	C ₂ H ₅	Ph
147	0	0	0	3	5	H	H	H	C ₂ H ₅	Ph
148	0	0	0	3	6	H	H	H	C ₂ H ₅	Ph
149	0	0	0	3	5	H	OCH ₃	H	CH ₃	Ph
150	0	0	0	3	5	F	OH	H	C ₃ H ₇	Ph
151	0	0	0	4	4	H	H	H	C ₂ H ₅	Ph
152	0	0	0	4	5	H	H	H	C ₂ H ₅	Ph





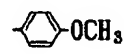


【0026】

【表7】

No.	X ¹	X ²	k	m	n	Z ¹	Z ²	Z ³	R ²	R ^{3'}
153	O	0	0	4	6	H	H	H	C ₂ H ₅	
154	O	0	0	4	5	Cl	H	H	C ₂ H ₅	Ph
155	O	0	0	4	5	H	CH ₃	H	CH ₃	Ph
156	O	0	0	5	4	H	H	H	C ₂ H ₅	
157	O	0	0	5	5	H	H	H	C ₂ H ₅	Ph
158	O	0	0	5	6	H	H	H	C ₂ H ₅	
159	O	0	1	2	5	H	OCH ₃	H	CH ₃	Ph
160	O	0	2	2	5	F	H	H	C ₃ H ₇	Ph
161	S	NH	0	2	5	H	H	H	C ₂ H ₅	Ph
162	S	NAc	0	2	5	H	H	H	C ₂ H ₅	Ph
163	S	NH	0	2	4	H	H	H	CH ₃	Ph
164	S	NH	0	2	6	H	OCH ₃	H	C ₂ H ₅	Ph
165	S	NCH ₃	0	2	5	F	H	H	C ₂ H ₅	
166	S	NH	0	3	5	H	H	H	C ₂ H ₅	Ph
167	S	NH	0	3	4	H	H	H	C ₂ H ₅	Ph
168	S	NAc	0	3	5	H	H	H	C ₂ H ₅	Ph
169	S	NCH ₃	0	3	6	H	OCH ₃	H	CH ₃	Ph
170	S	NH	0	3	5	F	OH	H	C ₃ H ₇	Ph
171	S	NH	0	4	4	H	H	H	C ₂ H ₅	Ph
172	S	NH	0	4	5	H	H	H	C ₂ H ₅	Ph
173	S	NCH ₃	0	4	6	H	H	H	C ₂ H ₅	Ph
174	S	NH	0	4	5	Cl	H	H	C ₂ H ₅	Ph
175	S	NH	0	4	5	H	CH ₃	H	CH ₃	Ph
176	S	NH	0	5	4	H	H	H	C ₂ H ₅	Ph
177	S	NH	0	5	5	H	H	H	C ₂ H ₅	Ph
178	S	NH	0	5	6	H	H	H	C ₂ H ₅	Ph
179	S	NAc	1	2	5	H	OCH ₃	H	CH ₃	Ph

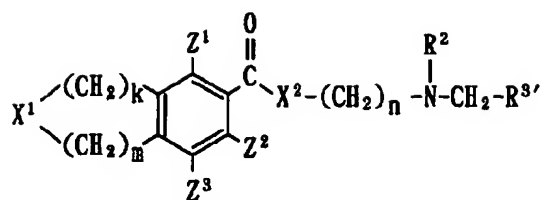
【0027】






【表8】

No.	X ¹	X ²	k	m	n	Z ¹	Z ²	Z ³	R ²	R ^{3'}
180	S	NH	2	2	5	H	H	H	C ₃ H ₇	Ph
181	S	0	0	2	4	H	H	H	C ₂ H ₅	Ph
182	S	0	0	2	5	H	H	H	C ₂ H ₅	Ph
183	S	0	0	2	6	H	H	H	CH ₃	Ph
184	S	0	0	2	5	H	OCH ₃	H	C ₂ H ₅	Ph
185	S	0	0	2	5	F	H	H	C ₂ H ₅	
186	S	0	0	3	4	H	H	H	C ₂ H ₅	Ph
187	S	0	0	3	5	H	H	H	C ₂ H ₅	Ph
188	S	0	0	3	6	H	H	H	C ₂ H ₅	
189	S	0	0	3	5	H	OCH ₃	H	CH ₃	Ph
190	S	0	0	3	5	F	OH	H	C ₃ H ₇	Ph
191	S	0	0	4	4	H	H	H	C ₂ H ₅	Ph
192	S	0	0	4	5	H	H	H	C ₂ H ₅	Ph
193	S	0	0	4	6	H	H	H	C ₂ H ₅	
194	S	0	0	4	5	Cl	H	H	C ₂ H ₅	Ph
195	S	0	0	4	5	H	CH ₃	H	CH ₃	Ph
196	S	0	0	5	4	H	H	H	C ₂ H ₅	
197	S	0	0	5	5	H	H	H	C ₂ H ₅	Ph
198	S	0	0	5	6	H	H	H	C ₂ H ₅	
199	S	0	1	2	5	H	OCH ₃	H	CH ₃	Ph
200	S	0	2	2	5	F	H	H	C ₃ H ₇	Ph




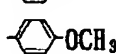

【0028】

【表9】



No.	X ¹	X ²	k	m	n	Z ¹	Z ²	Z ³	R ²	R ^{3'}
201	NH	NH	0	2	4	H	H	H	C ₂ H ₅	Ph
202	NH	NH	0	2	5	H	H	H	C ₂ H ₅	Ph
203	NH	NH	0	2	6	H	H	H	C ₂ H ₅	Ph
204	NAc	NH	0	2	5	H	H	H	C ₂ H ₅	Ph
205	NCH ₃	NH	0	2	5	H	H	H	C ₂ H ₅	Ph
206	NCH ₂ Ph	NH	0	2	5	H	H	H	C ₂ H ₅	Ph
207	NCO ₂ CH ₃	NH	0	2	5	H	H	H	C ₂ H ₅	Ph
208	NAc	NAc	0	2	5	H	H	H	C ₂ H ₅	Ph
209	NH	NH	0	2	5	H	H	H	CH ₃	Ph
210	NH	NH	0	2	5	H	H	H	C ₃ H ₇	Ph
211	NH	NH	0	2	4	Cl	H	H	C ₂ H ₅	Ph
212	NH	NH	0	2	5	H	OH	H	C ₂ H ₅	Ph
213	NH	NH	0	2	6	H	OCH ₃	H	C ₂ H ₅	Ph
214	NAc	NH	0	2	5	F	H	CH ₃	C ₂ H ₅	Ph
215	NCH ₂ Ph	NH	0	2	5	NO ₂	H	H	C ₂ H ₅	Ph
216	NH	NH	0	2	5	H	H	H	C ₂ H ₅	
217	NH	NH	0	2	5	H	H	H	C ₂ H ₅	
218	NH	NH	0	2	5	H	H	H	C ₂ H ₅	
219	NAc	NH	0	2	5	H	H	H	C ₂ H ₅	
[0029]	220	NAc	0	2	5	H	H	H	C ₂ H ₅	

【表10】

No.	X ¹	X ²	k	m	n	Z ¹	Z ²	Z ³	R ²	R ^{3'}
221	NH	NH	0	3	4	H	H	H	C ₂ H ₅	Ph
222	NH	NH	0	3	5	H	H	H	C ₂ H ₅	Ph
223	NH	NH	0	3	6	H	H	H	C ₂ H ₅	Ph
224	NAc	NH	0	3	5	H	H	H	C ₂ H ₅	Ph
225	NCH ₃	NH	0	3	5	H	H	H	C ₂ H ₅	Ph
226	NCH ₂ Ph	NH	0	3	5	H	H	H	C ₂ H ₅	Ph
227	NC(=O)CH ₃	NH	0	3	5	H	H	H	C ₂ H ₅	Ph
228	NAc	NAc	0	3	5	H	H	H	C ₂ H ₅	Ph
229	NH	NH	0	3	5	H	H	H	CH ₃	Ph
230	NH	NH	0	3	5	H	H	H	C ₃ H ₇	Ph
231	NH	NH	0	3	4	Cl	H	H	C ₂ H ₅	Ph
232	NH	NH	0	3	5	H	OH	H	C ₂ H ₅	Ph
233	NH	NH	0	3	6	H	OCH ₃	H	C ₂ H ₅	Ph
234	NAc	NH	0	3	5	F	H	CH ₃	C ₂ H ₅	Ph
235	NCH ₂ Ph	NH	0	3	5	NO ₂	H	H	C ₂ H ₅	Ph
236	NH	NH	0	3	5	H	H	H	C ₂ H ₅	
237	NH	NH	0	3	5	H	H	H	C ₂ H ₅	
238	NH	NH	0	3	5	H	H	H	C ₂ H ₅	
239	NAc	NH	0	3	5	H	H	H	C ₂ H ₅	
240	NAc	NH	0	3	5	H	H	H	C ₂ H ₅	
241	NH	NH	0	4	4	H	H	OH	C ₂ H ₅	Ph
242	NH	NH	0	4	5	H	H	H	C ₂ H ₅	Ph
243	NH	NH	0	4	6	CH ₃	H	H	C ₂ H ₅	Ph
244	NAc	NH	0	4	5	H	H	H	C ₂ H ₅	Ph
245	NCH ₃	NH	0	4	5	H	H	H	C ₂ H ₅	Ph
246	NCH ₂ Ph	NH	0	4	5	H	H	H	C ₂ H ₅	Ph


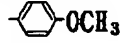
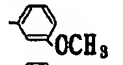


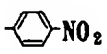

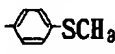
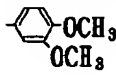
【0030】

【表11】

No.	X ¹	X ²	k	m	n	Z ¹	Z ²	Z ³	R ²	R ^{3'}
247	NC ₂ H ₅	NH	0	4	5	H	H	H	C ₂ H ₅	Ph
248	NAc	NAc	0	4	5	H	H	H	C ₂ H ₅	Ph
249	NH	NH	0	4	5	H	OCH ₃	H	CH ₃	Ph
250	NH	NH	0	4	5	OH	H	H	C ₃ H ₇	Ph
251	NH	NH	0	5	5	H	H	H	C ₂ H ₅	Ph
252	NH	NH	0	5	5	H	H	H	C ₂ H ₅	Ph
253	NH	NH	0	5	5	H	H	H	C ₂ H ₅	Ph
254	NAc	NH	0	5	5	H	H	H	C ₂ H ₅	Ph
255	NH	NH	1	1	5	H	H	H	C ₂ H ₅	Ph
256	NCH ₂ Ph	NH	1	2	5	H	H	H	C ₂ H ₅	Ph
257	NC ₂ H ₅	NH	1	2	5	H	H	H	C ₂ H ₅	Ph
258	NAc	NAc	2	2	5	H	H	H	C ₂ H ₅	Ph
259	NH	NH	2	2	5	H	OCH ₃	H	CH ₃	Ph
260	NH	NH	2	2	5	H	H	H	C ₃ H ₇	Ph
261	NH	O	0	2	4	H	H	H	C ₂ H ₅	Ph
262	NH	O	0	2	5	H	H	H	C ₂ H ₅	Ph
263	NH	O	0	2	6	H	H	H	C ₂ H ₅	Ph
264	NAc	O	0	2	5	H	H	H	C ₂ H ₅	Ph
265	NCH ₃	O	0	2	5	H	H	H	C ₂ H ₅	Ph
266	NCH ₂ Ph	O	0	2	5	H	H	H	C ₂ H ₅	Ph
267	NC ₂ H ₅	O	0	2	5	H	H	H	C ₂ H ₅	Ph
268	NAc	O	0	2	5	H	H	H	CH ₃	Ph
269	NH	O	0	2	5	H	H	H	CH ₃	Ph
270	NH	O	0	2	5	H	H	H	C ₃ H ₇	Ph
271	NH	O	0	2	4	Cl	H	H	C ₂ H ₅	Ph
272	NH	O	0	2	5	H	OH	H	C ₂ H ₅	Ph
273	NH	O	0	2	6	H	OCH ₃	H	C ₂ H ₅	Ph


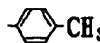
【0031】

【表12】

No.	X ¹	X ²	k	m	n	Z ¹	Z ²	Z ³	R ²	R ^{3'}
274	NAc	0	0	2	5	F	H	CH ₃	C ₂ H ₅	Ph
275	NCH ₂ Ph	0	0	2	5	NO ₂	H	H	C ₂ H ₅	Ph
276	NH	0	0	2	5	H	H	H	C ₂ H ₅	
277	NH	0	0	2	5	H	H	H	C ₂ H ₅	
278	NH	0	0	2	5	H	H	H	C ₂ H ₅	
279	NAc	0	0	2	5	H	H	H	C ₂ H ₅	
280	NAc	0	0	2	5	H	H	H	C ₂ H ₅	
281	NH	0	0	3	4	H	H	H	C ₂ H ₅	Ph
282	NH	0	0	3	5	H	H	H	C ₂ H ₅	Ph
283	NH	0	0	3	6	H	H	H	C ₂ H ₅	Ph
284	NAc	0	0	3	5	H	H	H	C ₂ H ₅	Ph
285	NCH ₃	0	0	3	5	H	H	H	C ₂ H ₅	Ph
286	NCH ₂ Ph	0	0	3	5	H	H	H	C ₂ H ₅	Ph
287	NCO ₂ CH ₃	0	0	3	5	H	H	H	C ₂ H ₅	Ph
288	NAc	0	0	3	5	CH ₃	H	H	C ₂ H ₅	Ph
289	NH	0	0	3	5	OH	H	H	CH ₃	Ph
290	NH	0	0	3	5	CH ₃	H	OH	C ₃ H ₇	Ph
291	NH	0	0	3	4	Cl	H	H	C ₂ H ₅	Ph
292	NH	0	0	3	5	H	OH	H	C ₂ H ₅	Ph
293	NH	0	0	3	6	H	OCH ₃	H	C ₂ H ₅	Ph
294	NAc	0	0	3	5	F	H	CH ₃	C ₂ H ₅	Ph
295	NCH ₂ Ph	0	0	3	5	NO ₂	H	H	C ₂ H ₅	Ph
296	NH	0	0	3	5	H	H	H	C ₂ H ₅	
297	NH	0	0	3	5	H	H	H	C ₂ H ₅	
298	NH	0	0	3	5	H	H	H	C ₂ H ₅	
299	NAc	0	0	3	5	H	H	H	C ₂ H ₅	




【0032】

【表13】

No.	X ¹	X ²	k	m	n	Z ¹	Z ²	Z ³	R ²	R ³ '
300	NAc	0	0	3	5	H	H	H	C ₂ H ₅	
301	NH	0	0	4	4	H	H	H	C ₂ H ₅	Ph
302	NH	0	0	4	5	H	H	H	C ₂ H ₅	Ph
303	NH	0	0	4	6	OH	CH ₃	H	C ₂ H ₅	Ph
304	NAc	0	0	4	5	H	H	H	C ₂ H ₅	Ph
305	NCH ₃	0	0	4	5	H	H	H	C ₂ H ₅	Ph
306	NCH ₂ Ph	0	0	4	5	H	H	H	C ₂ H ₅	Ph
307	NCO ₂ CH ₃	0	0	4	5	H	H	H	C ₂ H ₅	Ph
308	NAc	0	0	4	5	H	CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	Ph
309	NH	0	0	4	5	H	OCH ₃	H	CH ₃	Ph
310	NH	0	0	4	5	H	H	H	C ₃ H ₇	Ph
311	NH	0	0	5	4	H	H	H	C ₂ H ₅	Ph
312	NH	0	0	5	5	H	H	H	C ₂ H ₅	Ph
313	NH	0	0	5	6	H	H	H	C ₂ H ₅	Ph
314	NAc	0	0	5	5	H	H	H	C ₂ H ₅	Ph
315	NCH ₃	0	0	5	5	H	H	H	C ₂ H ₅	Ph
316	NCH ₂ Ph	0	0	5	5	H	H	H	C ₂ H ₅	Ph
317	NCO ₂ CH ₃	0	1	2	5	H	H	H	C ₂ H ₅	Ph
318	NAc	0	1	2	5	H	H	H	C ₂ H ₅	Ph
319	NH	0	2	2	5	H	OCH ₃	H	CH ₃	Ph
320	NH	0	2	2	5	H	H	H	C ₃ H ₇	Ph
321	O	NH	0	2	5	H	H	H	C ₂ H ₅	Ph
322	O	NAc	0	2	5	H	H	H	C ₂ H ₅	Ph
323	O	NH	0	2	4	H	H	H	CH ₃	Ph
324	O	NH	0	2	6	H	OCH ₃	H	C ₂ H ₅	Ph
325	O	NCH ₃	0	2	5	F	H	H	C ₂ H ₅	
326	O	NH	0	3	5	H	H	H	C ₂ H ₅	Ph

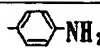
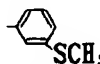
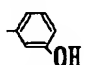
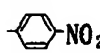
【0033】

【表14】

No.	X ¹	X ²	k	m	n	Z ¹	Z ²	Z ³	R ²	R ^{3'}
327	0	NH	0	3	4	H	H	H	C ₂ H ₅	Ph
328	0	NAc	0	3	5	H	H	H	C ₂ H ₅	Ph
329	0	NCH ₃	0	3	6	H	OCH ₃	H	CH ₃	Ph
330	0	NH	0	3	5	F	OH	H	C ₃ H ₇	Ph
331	0	NH	0	4	4	H	H	H	C ₂ H ₅	Ph
332	0	NH	0	4	5	H	H	H	C ₂ H ₅	Ph
333	0	NCH ₃	0	4	6	H	H	H	C ₂ H ₅	Ph
334	0	NH	0	4	5	Cl	H	H	C ₂ H ₅	Ph
335	0	NH	0	4	5	H	CH ₃	H	CH ₃	Ph
336	0	NH	0	5	4	H	H	H	C ₂ H ₅	Ph
337	0	NH	0	5	5	H	H	H	C ₂ H ₅	Ph
338	0	NH	0	5	6	H	H	H	C ₂ H ₅	Ph
339	0	NAc	0	5	5	H	OCH ₃	H	CH ₃	Ph
340	0	NH	0	5	5	OH	H	H	C ₃ H ₇	Ph
341	0	O	0	2	4	H	H	H	C ₂ H ₅	Ph
342	0	O	0	2	5	H	H	H	C ₂ H ₅	Ph
343	0	O	0	2	6	H	H	H	CH ₃	Ph
344	0	O	0	2	5	H	OCH ₃	H	C ₂ H ₅	Ph
345	0	O	0	2	5	F	H	H	C ₂ H ₅	
346	0	O	0	3	4	H	H	H	C ₂ H ₅	
347	0	O	0	3	5	H	H	H	C ₂ H ₅	Ph
348	0	O	0	3	6	H	H	H	C ₂ H ₅	
349	0	O	0	3	5	H	OCH ₃	H	CH ₃	Ph
350	0	O	0	3	5	F	OH	H	C ₃ H ₇	Ph
351	0	O	0	4	4	H	H	H	C ₂ H ₅	Ph
352	0	O	0	4	5	H	H	H	C ₂ H ₅	Ph



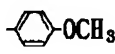


【0034】

【表15】

No.	X ¹	X ²	k	m	n	Z ¹	Z ²	Z ³	R ²	R ^{3'}
353	O	O	0	4	6	H	H	H	C ₂ H ₅	
354	O	O	0	4	5	Cl	H	H	C ₂ H ₅	Ph
355	O	O	0	4	5	H	CH ₃	H	CH ₃	Ph
356	O	O	0	5	4	H	H	H	C ₂ H ₅	
357	O	O	0	5	5	H	H	H	C ₂ H ₅	Ph
358	O	O	0	5	6	H	H	H	C ₂ H ₅	
359	O	O	1	2	5	H	OCH ₃	H	CH ₃	Ph
360	O	O	2	2	5	F	H	H	C ₃ H ₇	Ph
361	S	NH	0	2	5	H	H	H	C ₂ H ₅	Ph
362	S	NAc	0	2	5	H	H	H	C ₂ H ₅	Ph
363	S	NH	0	2	4	H	H	H	CH ₃	Ph
364	S	NH	0	2	6	H	OCH ₃	H	C ₂ H ₅	Ph
365	S	NCH ₃	0	2	5	F	H	H	C ₂ H ₅	
366	S	NH	0	3	5	H	H	H	C ₂ H ₅	Ph
367	S	NH	0	3	4	H	H	H	C ₂ H ₅	Ph
368	S	NAc	0	3	5	H	H	H	C ₂ H ₅	Ph
369	S	NCH ₃	0	3	6	H	OCH ₃	H	CH ₃	Ph
370	S	NH	0	3	5	F	OH	H	C ₃ H ₇	Ph
371	S	NH	0	4	4	H	H	H	C ₂ H ₅	Ph
372	S	NH	0	4	5	H	H	H	C ₂ H ₅	Ph
373	S	NCH ₃	0	4	6	H	H	H	C ₂ H ₅	Ph
374	S	NH	0	4	5	Cl	H	H	C ₂ H ₅	Ph
375	S	NH	0	4	5	H	CH ₃	H	CH ₃	Ph
376	S	NH	0	5	4	H	H	H	C ₂ H ₅	Ph
377	S	NH	0	5	5	H	H	H	C ₂ H ₅	Ph
378	S	NH	0	5	6	H	H	H	C ₂ H ₅	Ph
379	S	NAc	1	2	5	H	OCH ₃	H	CH ₃	Ph

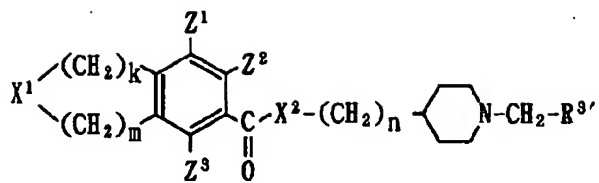
【0035】

【表16】

No.	X ¹	X ²	k	m	n	Z ¹	Z ²	Z ³	R ²	R ^{3'}
380	S	NH	2	2	5	H	H	H	C ₃ H ₇	Ph
381	S	0	0	2	4	H	H	H	C ₂ H ₅	Ph
382	S	0	0	2	5	H	H	H	C ₂ H ₅	Ph
383	S	0	0	2	6	H	H	H	CH ₃	Ph
384	S	0	0	2	5	H	OCH ₃	H	C ₂ H ₅	Ph
385	S	0	0	2	5	F	H	H	C ₂ H ₅	
386	S	0	0	3	4	H	H	H	C ₂ H ₅	Ph
387	S	0	0	3	5	H	H	H	C ₂ H ₅	Ph
388	S	0	0	3	6	H	H	H	C ₂ H ₅	
389	S	0	0	3	5	H	OCH ₃	H	CH ₃	Ph
390	S	0	0	3	5	F	OH	H	C ₃ H ₇	Ph
391	S	0	0	4	4	H	H	H	C ₂ H ₅	Ph
392	S	0	0	4	5	H	H	H	C ₂ H ₅	Ph
393	S	0	0	4	6	H	H	H	C ₂ H ₅	
394	S	0	0	4	5	Cl	H	H	C ₂ H ₅	Ph
395	S	0	0	4	5	H	CH ₃	H	CH ₃	Ph
396	S	0	0	5	4	H	H	H	C ₂ H ₅	
397	S	0	0	5	5	H	H	H	C ₂ H ₅	Ph
398	S	0	0	5	6	H	H	H	C ₂ H ₅	
399	S	0	1	2	5	H	OCH ₃	H	CH ₃	Ph
400	S	0	2	2	5	F	H	H	C ₃ H ₇	Ph

[0036]

【表 17】







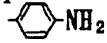
No.	X ¹	X ²	k	m	n	Z ¹	Z ²	Z ³	R ^{3'}
401	NH	NH	0	2	1	H	H	H	Ph
402	NH	NH	0	2	2	H	H	H	Ph
403	NH	NH	0	2	3	H	H	H	Ph
404	NAc	NH	0	2	2	H	H	H	Ph
405	NCH ₃	NH	0	2	2	H	H	H	Ph
406	NCH ₂ Ph	NH	0	2	2	H	H	H	Ph
407	NCO ₂ CH ₃	NH	0	2	2	H	H	H	Ph
408	NAc	NAc	0	2	2	H	H	H	Ph
409	NH	NH	0	2	2	OH	H	H	Ph
410	NH	NH	0	2	2	CH ₃	H	H	Ph
411	NH	NH	0	2	1	Cl	H	H	Ph
412	NH	NH	0	2	2	H	OH	H	Ph
413	NH	NH	0	2	3	H	OCH ₃	H	Ph
414	NAc	NH	0	2	2	F	H	CH ₃	Ph
415	NCH ₂ Ph	NH	0	2	2	NO ₂	H	H	Ph
416	NH	NH	0	2	2	H	H	H	
417	NH	NH	0	2	2	H	H	H	
418	NH	NH	0	2	2	H	H	H	
419	NAc	NH	0	2	2	H	H	H	
420	NAc	NH	0	2	2	H	H	H	

[0037]

No.	X ¹	X ²	k	m	n	Z ¹	Z ²	Z ³	R ^{3'}
421	NH	NH	0	3	1	H	H	H	Ph
422	NH	NH	0	3	2	H	H	H	Ph
423	NH	NH	0	3	3	H	H	H	Ph
424	NAc	NH	0	3	2	H	H	H	Ph
425	NCH ₃	NH	0	3	2	H	H	H	Ph
426	NCH ₂ Ph	NH	0	4	2	H	H	H	Ph
427	NCO ₂ CH ₃	NH	0	4	2	H	H	H	Ph
428	NAc	NAc	0	4	2	H	H	H	Ph
429	NH	NH	0	4	2	H	H	H	Ph
430	NH	NH	0	4	2	OH	H	H	Ph
431	NH	NH	0	5	1	Cl	H	H	Ph
432	NH	NH	0	5	2	H	OH	H	Ph
433	NH	NH	0	5	3	H	OCH ₃	H	Ph
434	NAc	NH	0	5	2	F	H	CH ₃	Ph
435	NCH ₂ Ph	NH	0	5	2	NO ₂	H	H	Ph
436	NH	NH	1	2	2	H	H	H	Ph
437	NH	NH	1	2	2	H	H	CH ₃	Ph
438	NH	NH	2	2	2	OCH ₃	H	H	Ph
439	NAc	NH	2	2	2	H	H	H	Ph
440	NAc	NH	2	2	2	H	H	H	Ph
441	NH	O	0	2	1	H	H	OH	Ph
442	NH	O	0	2	2	H	H	H	Ph
443	NH	O	0	2	3	H	H	H	Ph
444	NAc	O	0	2	2	H	H	H	Ph
445	NCH ₃	O	0	2	2	H	H	H	Ph
446	NCH ₂ Ph	O	0	2	2	H	H	H	Ph
447	NCO ₂ CH ₃	O	0	2	2	H	H	H	Ph

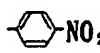
【0038】

【表19】

No.	X ¹	X ²	k	m	n	Z ¹	Z ²	Z ³	R ^{3'}
448	NAc	0	0	2	2	H	H	H	Ph
449	NH	0	0	2	2	CH ₃	H	H	Ph
450	NH	0	0	2	2	H	H	OH	Ph
451	NH	0	0	2	1	Cl	H	H	Ph
452	NH	0	0	2	2	H	OH	H	Ph
453	NH	0	0	2	3	H	OCH ₃	H	Ph
454	NAc	0	0	2	2	F	H	CH ₃	Ph
455	NCH ₂ Ph	0	0	2	2	NO ₂	H	H	Ph
456	NH	0	0	2	2	H	H	H	
457	NH	0	0	2	2	H	H	H	
458	NH	0	0	2	2	H	H	H	
459	NAc	0	0	2	2	H	H	H	
460	NAc	0	0	2	2	H	H	H	
461	NH	0	0	3	1	H	H	H	Ph
462	NH	0	0	3	2	H	H	H	Ph
463	NH	0	0	3	3	H	H	H	Ph
464	NAc	0	0	3	2	OH	H	H	Ph
465	NCH ₃	0	0	3	2	H	H	H	Ph
466	NCH ₂ Ph	0	0	4	2	H	H	H	Ph
467	NCO ₂ CH ₃	0	0	4	2	H	H	H	Ph
468	NAc	0	0	4	2	H	H	H	Ph
469	NH	0	0	4	2	CH ₃	H	H	Ph
470	NH	0	0	4	2	H	H	H	Ph
471	NH	0	0	5	1	Cl	H	H	Ph
472	NH	0	0	5	2	H	OH	H	Ph
473	NH	0	0	5	3	H	OCH ₃	H	Ph
474	NAc	0	0	5	2	F	H	CH ₃	Ph

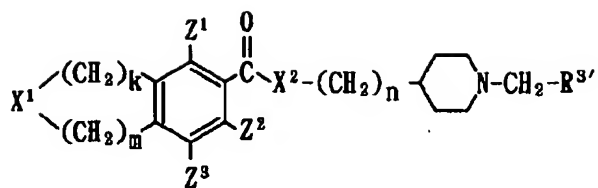
【0039】

【表20】

No.	X ¹	X ²	k	m	n	Z ¹	Z ²	Z ³	R ^{3'}
475	NCH ₂ Ph	0	0	5	2	NO ₂	H	H	Ph
476	NH	0	1	5	2	H	H	H	Ph
477	NH	0	1	2	2	CH ₃	H	H	Ph
478	NH	0	2	2	2	H	H	H	Ph
479	NAc	0	2	2	2	OH	H	H	Ph
480	NAc	0	2	2	2	H	H	H	Ph
481	O	NH	0	2	2	H	H	H	Ph
482	O	NAc	0	2	2	H	H	H	Ph
483	O	NH	0	2	1	H	H	H	Ph
484	O	O	0	2	3	H	OCH ₃	H	Ph
485	O	O	0	2	2	F	H	H	
486	O	NH	0	3	2	H	H	H	Ph
487	O	NH	0	4	1	H	H	H	Ph
488	O	NAc	0	5	2	H	H	H	Ph
489	O	NCH ₃	1	2	3	H	OCH ₃	H	Ph
490	S	NH	2	2	2	F	OH	H	Ph
491	S	NH	0	2	1	H	H	H	Ph
492	S	NH	0	2	2	H	H	H	Ph
493	S	NCH ₃	0	2	3	H	H	H	Ph
494	S	O	0	2	2	Cl	H	H	Ph
495	S	O	0	2	2	H	CH ₃	H	Ph
496	S	NH	0	3	1	H	H	H	Ph
497	S	NH	0	4	2	H	H	H	Ph
498	S	NH	0	5	3	H	H	H	Ph
499	S	NAc	1	2	2	H	OCH ₃	H	Ph
500	S	NH	2	2	2	H	H	H	Ph

【0040】

【表21】








No.	X ¹	X ²	k	m	n	Z ¹	Z ²	Z ³	R ^{3'}
501	NH	NH	0	2	1	H	H	H	Ph
502	NH	NH	0	2	2	H	H	H	Ph
503	NH	NH	0	2	3	H	H	H	Ph
504	NAc	NH	0	2	2	H	H	H	Ph
505	NCH ₃	NH	0	2	2	H	H	H	Ph
506	NCH ₂ Ph	NH	0	2	2	H	H	H	Ph
507	NC(=O)CH ₃	NH	0	2	2	H	H	H	Ph
508	NAc	NAc	0	2	2	H	H	H	Ph
509	NH	NH	0	2	2	OH	H	H	Ph
510	NH	NH	0	2	2	CH ₃	H	H	Ph
511	NH	NH	0	2	1	Cl	H	H	Ph
512	NH	NH	0	2	2	H	OH	H	Ph
513	NH	NH	0	2	3	H	OCH ₃	H	Ph
514	NAc	NH	0	2	2	F	H	CH ₃	Ph
515	NCH ₂ Ph	NH	0	2	2	NO ₂	H	H	Ph
516	NH	NH	0	2	2	H	H	H	
517	NH	NH	0	2	2	H	H	H	
518	NH	NH	0	2	2	H	H	H	
519	NAc	NH	0	2	2	H	H	H	
[0041]	NAc	NH	0	2	2	H	H	H	

No.	X ¹	X ²	k	m	n	Z ¹	Z ²	Z ³	R ^{3'}
521	NH	NH	0	3	1	H	H	H	Ph
522	NH	NH	0	3	2	H	H	H	Ph
523	NH	NH	0	3	3	H	H	H	Ph
524	NAc	NH	0	3	2	H	H	H	Ph
525	NCH ₃	NH	0	3	2	H	H	H	Ph
526	NCH ₂ Ph	NH	0	4	2	H	H	H	Ph
527	NCO ₂ CH ₃	NH	0	4	2	H	H	H	Ph
528	NAc	NAc	0	4	2	H	H	H	Ph
529	NH	NH	0	4	2	H	H	H	Ph
530	NH	NH	0	4	2	OH	H	H	Ph
531	NH	NH	0	5	1	Cl	H	H	Ph
532	NH	NH	0	5	2	H	OH	H	Ph
533	NH	NH	0	5	3	H	OCH ₃	H	Ph
534	NAc	NH	0	5	2	F	H	CH ₃	Ph
535	NCH ₂ Ph	NH	0	5	2	NO ₂	H	H	Ph
536	NH	NH	1	2	2	H	H	H	Ph
537	NH	NH	1	2	2	H	H	CH ₃	Ph
538	NH	NH	2	2	2	OCH ₃	H	H	Ph
539	NAc	NH	2	2	2	H	H	H	Ph
540	NAc	NH	2	2	2	H	H	H	Ph
541	NH	O	0	2	1	H	H	OH	Ph
542	NH	O	0	2	2	H	H	H	Ph
543	NH	O	0	2	3	H	H	H	Ph
544	NAc	O	0	2	2	H	H	H	Ph
545	NCH ₃	O	0	2	2	H	H	H	Ph
546	NCH ₂ Ph	O	0	2	2	H	H	H	Ph
547	NCO ₂ CH ₃	O	0	2	2	H	H	H	Ph


【0042】

【表23】

No.	X ¹	X ²	k	m	n	Z ¹	Z ²	Z ³	R ^{3'}
548	NAc	0	0	2	2	H	H	H	Ph
549	NH	0	0	2	2	CH ₃	H	H	Ph
550	NH	0	0	2	2	H	H	OH	Ph
551	NH	0	0	2	1	Cl	H	H	Ph
552	NH	0	0	2	2	H	OH	H	Ph
553	NH	0	0	2	3	H	OCH ₃	H	Ph
554	NAc	0	0	2	2	F	H	CH ₃	Ph
555	NCH ₂ Ph	0	0	2	2	NO ₂	H	H	Ph
556	NH	0	0	2	2	H	H	H	
557	NH	0	0	2	2	H	H	H	
558	NH	0	0	2	2	H	H	H	
559	NAc	0	0	2	2	H	H	H	
560	NAc	0	0	2	2	H	H	H	
561	NH	0	0	3	1	H	H	H	Ph
562	NH	0	0	3	2	H	H	H	Ph
563	NH	0	0	3	3	H	H	H	Ph
564	NAc	0	0	3	2	OH	H	H	Ph
565	NCH ₃	0	0	3	2	H	H	H	Ph
566	NCH ₂ Ph	0	0	4	2	H	H	H	Ph
567	NCO ₂ CH ₃	0	0	4	2	H	H	H	Ph
568	NAc	0	0	4	2	H	H	H	Ph
569	NH	0	0	4	2	CH ₃	H	H	Ph
570	NH	0	0	4	2	H	H	H	Ph
571	NH	0	0	5	1	Cl	H	H	Ph
572	NH	0	0	5	2	H	OH	H	Ph
573	NH	0	0	5	3	H	OCH ₃	H	Ph
574	NAc	0	0	5	2	F	H	CH ₃	Ph

【0043】

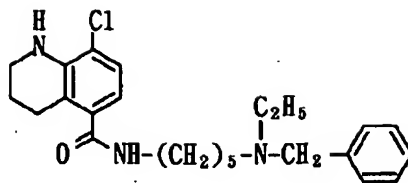
【表24】

No.	X ¹	X ²	k	m	n	Z ¹	Z ²	Z ³	R ^{3'}
575	NCH ₂ Ph	O	0	5	2	NO ₂	H	H	Ph
576	NH	O	1	5	2	H	H	H	Ph
577	NH	O	1	2	2	CH ₃	H	H	Ph
578	NH	O	2	2	2	H	H	H	Ph
579	NAc	O	2	2	2	OH	H	H	Ph
580	NAc	O	2	2	2	H	H	H	Ph
581	O	NH	0	2	2	H	H	H	Ph
582	O	NAc	0	2	2	H	H	H	Ph
583	O	NH	0	2	1	H	H	H	Ph
584	O	O	0	2	3	H	OCH ₃	H	Ph
585	O	O	0	2	2	F	H	H	
586	O	NH	0	3	2	H	H	H	Ph
587	O	NH	0	4	1	H	H	H	Ph
588	O	NAc	0	5	2	H	H	H	Ph
589	O	NCH ₃	1	2	3	H	OCH ₃	H	Ph
590	O	NH	2	2	2	F	OH	H	Ph
591	S	NH	0	2	1	H	H	H	Ph
592	S	NH	0	2	2	H	H	H	Ph
593	S	NCH ₃	0	2	3	H	H	H	Ph
594	S	O	0	2	2	Cl	H	H	Ph
595	S	O	0	2	2	H	CH ₃	H	Ph
596	S	NH	0	3	1	H	H	H	Ph
597	S	NH	0	4	2	H	H	H	Ph
598	S	NH	0	5	3	H	H	H	Ph
599	S	NAc	1	2	2	H	OCH ₃	H	Ph
600	S	NH	2	2	2	H	H	H	Ph

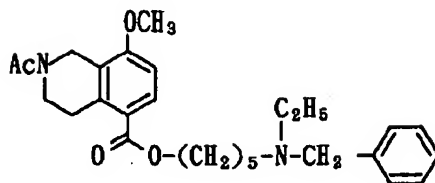
【0044】

【表25】

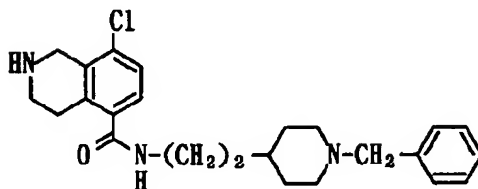
601



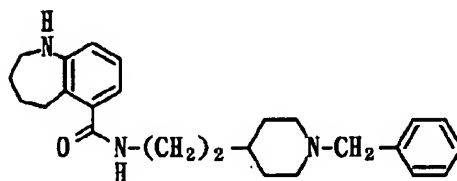
602



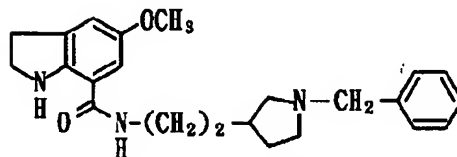
603



604



605



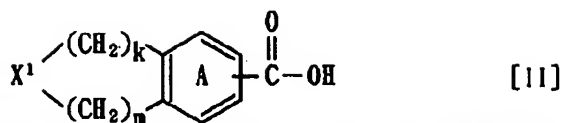
上記式中、Phはフェニル基を、Acはアセチル基を示す。

【0045】この発明の化合物【I】の塩としては、とりわけ生理学的に許容される酸付加塩が好ましい。このような塩としては、例えば無機酸（例えば、塩酸、リン酸、臭化水素酸、硫酸）との塩、あるいは有機酸（例えば、酢酸、ギ酸、プロピオン酸、フマル酸、マレイン酸、コハク酸、酒石酸、クエン酸、リンゴ酸、蔞酸、安息香酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸）との塩などが用いられる。さらにこの発明の化合物【I】が-COOHなどの酸性基を有している場合、化合物

【I】は、無機塩基（例えば、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウムなどのアルカリ金属またはアルカリ土類金属など、アンモニア）または有機塩基（例えばトリエチルアミンなどのトリ-C₁₋₃アルキルアミンなど）と塩を形成してもよい。

【0046】次に、この発明の化合物【I】またはその塩の製造法について述べる。以下の製法説明は、化合物【I】自体のみならず、上述したその塩にも適用されるが、以下の説明では単に化合物【I】と略称する。化合物【I】は、例えば式

【化38】



【式中の各記号は前記と同意義を示す。】で表わされるカルボン酸またはその塩もしくは反応性誘導体と、式【化39】

$$\begin{array}{c} \text{R}^1 \\ | \\ \text{HX}^2 \text{---} (\text{CH})_n \text{---} \text{Y} \end{array} \quad \text{[III]}$$

【式中の各記号は前記と同意義を示す。】で表わされる化合物またはその塩とを反応させることにより製造することができる。上記化合物【II】および【III】の塩としては、例えば無機酸（例えば、塩酸、リン酸、臭化水素酸、硫酸）との塩、あるいは有機酸（例えば、酢酸、ギ酸、プロピオン酸、フマル酸、マレイン酸、コハク酸、酒石酸、クエン酸、リンゴ酸、蔞酸、安息香酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸）との塩が用いられる。さらにこの発明の化合物【II】が-COOHなどの酸性基を有している場合、化合物【II】は、無機塩基（例えば、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウムなどのアルカリ金属またはアルカリ土類金属など、アンモニウム）または有機塩基（例えばトリエチルアミンなどのトリ-C₁₋₃アルキルアミンなど）と塩を形成してもよい。上記化合物【II】の反応性誘導体としては、酸ハロゲン化物（例えば、酸塩化物、酸臭化物、酸ヨウ化物など）、酸アミド（例えば、イミダゾリドなど）、酸無水物、酸アジド、活性化エステル（例えば、N-ヒドロキシコハク酸イミドエステル、N-ヒドロキシフタル酸イミドエステル、N-ヒドロキシ-5-ノルボネン-2, 3-ジカルボキシイミドエステルなどのN-ヒドロキシジカルボン酸イミドエステル）などの他例えばメチルエステル、エチルエステル、プロピルエステル、ブチルエステルなどのC₁₋₆アルキルエステルなどが用いられる。なかでも、酸ハロゲン化物が好ましく、特に酸塩化物、酸臭化物などが好ましい。

【0047】前記化合物【III】またはその塩は化合物【II】またはその塩もしくは反応性誘導体1当量に対して通常、0.9~1.0当量、好ましくは1.0~3.0当量使用するのが好ましい。これらの反応は通常、炭化水素系溶媒（例えば、ペンタン、ヘキサン、ベンゼン、トルエンなど）、ハロゲン化炭化水素系溶媒（例えば、ジクロロメタン、クロロホルム、ジクロロエタン、四塩化炭素など）、エーテル系溶媒（例えば、エチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタンなど）、エステル系溶媒（例えば、酢酸エチル、酢酸ブチル、プロピオン酸メチルなど）、アミド系溶媒（例えば、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルホスホントリアミドなど）、ジメチルスルホキシド、ニトリル系溶媒（例えば、アセトニトリルな

ど）などの有機溶媒中で行なうのがよい。本反応は、例えば冷却下ないし加熱下（-10℃~120℃）に行なうことができる。反応時間は、通常5分~12時間、好ましくは30分~6時間である。上記溶媒の使用量は、化合物【II】またはその塩もしくは反応性誘導体1ミリモルに対して通常0.5~100ml、好ましくは5~20mlである。さらに、本反応は所望により、例えば化合物【II】またはその塩を反応に供する場合はカルボニルジイミダゾール、ジシクロヘキシルカルボジイミド、シアノリン酸ジエチル、ジフェニルホスホリルアジドなどの酸活性化剤存在下に行なうのがよい。また化合物【I】の酸ハロゲン化物またはC₁₋₆アルキルエステルを反応に供する場合は、例えばピリジン、4-ジメチルアミノピリジン、トリエチルアミン、ジイソプロピルアミン、トリエチレンジアミン、テトラメチルエチレンジアミンなどの有機塩基や、例えば、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素リチウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸リチウム、水酸化リチウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、水素化ナトリウムなどの無機塩基の存在下に行なうことができる。さらに化合物【II】のN-ヒドロキシジカルボン酸イミドエステルを反応に供する場合は、例えばジクロロメタン、テトラヒドロフラン、ジオキサン、クロロホルム、ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、水などの溶媒中で反応を行なうのが好ましく、必要に応じて前記した有機塩基または無機塩基の存在下に反応を行なうのが好ましい。この場合の反応温度は、通常-10℃~110℃、好ましくは0℃~30℃であり、反応時間は、通常5分~12時間、好ましくは30分~2時間である。

【0048】上記化合物【II】またはその塩は、それ自体公知の方法、例えばジャーナル・オブ・ザ・オーガニック・ケミストリー（J. Org. Chem.）, 34, 2235（1969）、ジャーナル・オブ・ザ・オーガニック・ケミストリー（J. Org. Chem.）39, 2044（1974）に記載された方法またはそれに準じた方法などによって製造することができる。また、上記化合物【I】またはその塩は、それ自体公知の方法、例えばシンセシス（Synthesis）, 388（1983）、ケミカル・ファーマシューティカル・ブレットイン（Chem. Pharm. Bull.）39, 3225（1991）、ケミカル・ファーマシューティカル・ブレットイン（Chem. Pharm. Bull.）39, 3236（1991）に記載された方法またはそれに準じた方法などによって製造することができる。上記化合物【II】の酸ハロゲン化物は、化合物【I】またはその塩をそれ自体公知の方法、例えばハロゲン化剤（例えば、オキシ塩化リン、オキシ臭化リン、五

塩化リン、五臭化リン、チオニルクロリド、チオニルブロミド、スルフリルクロリド、オキザリルクロリド、シアヌル酸クロリド、三臭化ホウ素、ヨウ化水素など）でハロゲン化することにより製造することができる。前記ハロゲン化は、無溶媒下あるいは一般的に化学分野で使用される溶媒中に行なうことができ、例えば炭化水素系溶媒（例えば、ペンタン、ヘキサン、ベンゼン、トルエンなど）、ハロゲン化炭化水素系溶媒（例えば、ジクロロメタン、クロロホルム、ジクロロエタン、四塩化炭素など）、エーテル系溶媒（例えば、エチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタンなど）、エステル系溶媒（例えば、酢酸エチル、酢酸ブチル、プロピオン酸メチルなど）、アミド系溶媒（例えば、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルホスホノトリアミドなど）、ジメチルスルホキシド、ニトリル系溶媒（例えば、アセトニトリルなど）などの有機溶媒が用いられ、特にクロロホルム、ジクロロメタン、ジクロロエタン、ベンゼン、トルエンなどの不活性溶媒を用いるのが好ましい。

【0049】上記化合物 [II] のN-ヒドロキシジカルボン酸イミドエステルは、化合物 [II] またはその塩に、N-ヒドロキシジカルボン酸イミド（例えば、N-ヒドロキシコハク酸イミド、N-ヒドロキシフタル酸イミド、N-ヒドロキシ-5-ノルボネン-2, 3-ジカルボキシイミドなど）などをジシクロヘキシルカルボジイミド存在下に、それ自体公知の方法、例えばケミカル・ファーマシューティカル・プレティン (Chem. Pharm. Bull.), 22, 1857 (1974)、ケミカル・ベリヒテ (Chem. Ber.), 99, 110 (1966) に記載された方法またはそれに準じる方法などによって製造することができる。この反応は、一般に化学分野で使用される溶媒中に行なうことができ、例えば炭化水素系溶媒（例えば、ペンタン、ヘキサン、ベンゼン、トルエンなど）、ハロゲン化炭化水素系溶媒（例えば、ジクロロメタン、クロロホルム、ジクロロエタン、四塩化炭素など）、エーテル系溶媒（例えば、エチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタンなど）、エステル系溶媒（例えば、酢酸エチル、酢酸ブチル、プロピオン酸メチルなど）、アミド系溶媒（例えば、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルホスホノトリアミドなど）、ジメチルスルホキシド、ニトリル系溶媒（例えば、アセトニトリルなど）などの有機溶媒が用いられ、特にテトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメチルホルムアミド、アセトニトリルなどを用いるのが好ましい。その他の化合物 [II] の反応性誘導体は、いずれもそれ自体公知方法またはそれに準じた方法により製造することができる。この様にして得られた、化合物 [II] またはその塩もしくは反応性誘導体、および化合物 [III] またはその塩は一般に化合物の単離に用いられる方法、例えば濃縮、液性変換、

転溶、溶媒抽出、分留、蒸留、結晶化、再結晶、クロマトグラフィーなどによって単離することもできるが、単離することなく反応混合物のまま次の反応に供することができる。

【0050】また、化合物 [I] のうち X^2 が $R^{5'}$ -N< ($R^{5'}$ は置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよいアシル基を示す) である化合物は、例えば X^2 が HN< である化合物 [I] ($X^2 = -NH-$) に炭化水素基導入反応に付すか、またはアシル化反応に付すことによって製造することができる。例えば、化合物 [I] ($X^2 = -NH-$) と、式



〔式中、 R^6 は置換基を有していてもよい炭化水素基を、Z は脱離基を示す。〕で表わされる化合物、または式

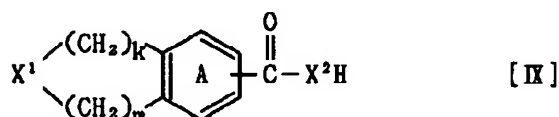


〔式中、 R^7 は置換基を有していてもよいアシル基と同意義を示す。〕で表わされるカルボン酸またはその塩もしくは反応性誘導体とを反応させることによって製造することができる。 $R^{5'}$ 、 R^6 で示される置換基を有していてもよい炭化水素基としては、例えば上記 $R^{5'}$ で述べた置換基を有していてもよい炭化水素基などが用いられる。 $R^{5'}$ 、 R^7 で示される置換基を有していてもよいアシル基としては、例えば上記 R^6 で述べた置換基を有していてもよいアシル基などが用いられる。Z で表わされる脱離基としては、例えばハロゲン原子（例えば、クロロ、プロモ、ヨードなど）、 C_{1-6} アルキルスルホニルオキシ（例えば、メタンスルホニルオキシ、エタンスルホニルオキシなど）、 C_{6-10} アリールスルホニルオキシ（例えば、ベンゼンスルホニルオキシ、p-トルエンスルホニルオキシなど）などが用いられる。特にハロゲン原子が Z として好ましい。また、化合物 [VIII] の塩としては、例えば無機酸（例えば、塩酸、リン酸、臭化水素酸、硫酸）との塩、あるいは有機酸（例えば、酢酸、ギ酸、プロピオン酸、フマル酸、マレイン酸、コハク酸、酒石酸、クエン酸、リンゴ酸、蔞酸、安息香酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸）との塩が用いられる。また、化合物 [VIII] は無機塩基（例えば、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウムなどのアルカリ金属またはアルカリ土類金属など、アンモニア）または有機塩基（例えばトリエチルアミンなどのトリ- C_{1-3} アルキルアミンなど）と塩を形成してもよい。化合物 [VIII] の反応性誘導体としては、上記化合物 [II] の反応性誘導体として例示したもの他に R^6 で活性化されたエステル、すなわち R^7-OR^6 などが用いられる。

【0051】上述した化合物 [I] ($X^2 = -NH-$) と化合物 [VII] あるいは [VIII] またはその塩もしくは反応性誘導体との反応においては、溶媒は必ずしも必要としないが、用いる場合は、通常例えば炭化水素系溶媒

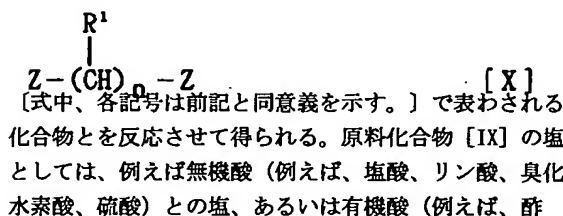
など、アンモニア) または有機塩基 (例えばトリエチルアミンなどのトリ-C₁₋₃アルキルアミンなど) と塩を形成してもよい。化合物 [IV] またはその塩と化合物 [V] またはその塩との反応は、塩基の存在下または非存在下に行うことができる。該塩基としては、例えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、水素化ナトリウムなどの無機塩基やピリジン、4-ジメチルアミノピリジン、トリエチルアミンなどの有機塩基が用いられる。塩基の使用量は、通常化合物 [V] に対して、約当モル量から過剰量、好ましくは、1.0~5倍モル量を用いる。本反応は、必ずしも溶媒を必要としないが、一般に化学分野で用いられる溶媒を用いて行なうことができる。該溶媒としては、例えばメタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、n-ブタノール、t-ブタノールなどの低級アルコール類、ジオキサン、エーテル、テトラヒドロフランなどのエーテル類、トルエン、ベンゼン、キシレンなどの芳香族炭化水素類、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルホスホントリアミドなどのアミド類、酢酸エチル、酢酸ブチルなどのエステル類などの様な反応の進行を阻害しない溶媒が適宜に使用される。溶媒の使用量は、化合物 [IV] 1ミルモルに対して、通常0.5~100ml、好ましくは5~20mlである。本反応は、冷却下ないし加熱下 (0℃~120℃) に行なうことができる。反応時間は通常、10分~48時間、好ましくは2~6時間である。また、使用する化合物 [V] の量は、通常化合物 [IV] に対して当モルないし過剰量、好ましくは1.0~5.0倍モルである。さらに、本反応は所望によりヨウ化化合物、例えばヨウ化ナトリウム、ヨウ化カリウム、ヨウ化リチウムなどの存在下で行なってもよい。これらのヨウ化化合物の使用量は、化合物 [V] に対し、通常1~5倍モル、好ましくは1.0~1.5倍モルである。

【0054】原料化合物 [IV] またはその塩は、式【化41】



〔式中、各記号は前記と同意義を示す。〕で表わされる化合物またはその塩もしくは反応性誘導体と、式

【化42】



酸、ギ酸、プロピオン酸、フマル酸、マレイン酸、コハク酸、酒石酸、クエン酸、リンゴ酸、蔞酸、安息香酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸) との塩などが用いられる。さらに化合物 [IX] が-COOHなどの酸性基を有している場合、化合物 [IX] は、無機塩基 (例えば、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウムなどのアルカリ金属またはアルカリ土類金属など、アンモニア) または有機塩基 (例えばトリエチルアミンなどのトリ-C₁₋₃アルキルアミンなど) と塩を形成してもよい。上記化合物 [IX] の反応性誘導体としては、酸ハロゲン化物 (例えば、酸塩化物、酸臭化物、酸ヨウ化物など)、酸アミド (例えば、イミダゾリドなど)、酸無水物、酸アジド、活性化エステル (例えば、N-ヒドロキシコハク酸イミドエステル、N-ヒドロキシフタル酸イミドエステル、N-ヒドロキシ-5-ノルボネン-2,3-ジカルボキシイミドエステルなどのN-ヒドロキシジカルボン酸イミドエステル) などが用いられる。化合物 [IX] またはその塩もしくは反応性誘導体と化合物 [X] またはその塩との反応は、それ自体公知の方法、例えばテトラヘドロン・レターズ (Tetrahedron Lett.), 1853 (1972)、テトラヘドロン・レターズ (Tetrahedron Lett.), 689 (1973)、ジャーナル・オブ・ザ・オーガニック・ケミストリー (J. Org. Chem.), 39, 1968 (1974)、ジャーナル・オブ・ザ・オーガニック・ケミストリー (J. Org. Chem.), 14, 1099 (1949)、ジャーナル・オブ・ザ・アメリカン・ケミカル・ソサイエティー (J. Am. Chem. Soc.), 83, 1492 (1961)、シンセシス (Synthesis), 266 (1971) に記載された方法またはそれに準じた方法などによって行なうことができる。原料化合物 [IX] またはその塩もしくは反応性誘導体は、それ自体公知の方法またはそれに準じる方法によって製造することができる。例えば、X²が酸素原子である化合物 [IX] またはその塩もしくは反応性誘導体は前述した化合物 [II] またはその塩もしくは反応性誘導体の製造法と同様の方法を用いて製造することができ、X²がR⁵-N<である化合物 [IX] またはその塩は前述した化合物 [IV] またはその塩の製造法と同様の方法を用いて製造することができる。原料化合物 [X] またはその塩は、それ自体公知の方法またはそれに準じる方法によって製造することができる。かくして得られる化合物 [IV] またはその塩は、公知の手段、例えば濃縮、液性変換、転溶、溶媒抽出、分留、蒸留、結晶化、再結晶、クロマトグラフィーなどで単離、精製することができるが、単離することなく反応混合物のまま次の反応工程に付すことができる。上記の各反応において、アミノ基、ヒドロキシ基、カルボキシル基が遊離している原料を用いる時は、これらの基にペプチド化学などで一般的に用いられるような保護基が導入されたものであってもよく、反応後に必要に応じて保護基を除去してもよ

い。アミノ基の保護基としては、例えば C_{1-6} アルキルカルボニル（例えば、ホルミル、メチルカルボニル、エチルカルボニルなど）、フェニルカルボニル、 C_{1-6} アルキルオキシカルボニル（例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニルなど）、フェニルオキシカルボニル（例えば、ベンゾオキシカルボニルなど）、 C_{7-10} アラルキルカルボニル（例えば、ベンジルオキシカルボニルなど）、トリチル、フタロイルなどが用いられ、これらの基は、例えばハロゲン原子（例えば、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨードなど）、 C_{1-6} アルキルカルボニル（例えば、メチルカルボニル、エチルカルボニル、ブチルカルボニルなど）、ニトロ基などから選ばれた置換基1ないし3個程度で置換されていてもよい。カルボキシ基の保護基としては、 C_{1-6} アルキル（例えば、メチル、エチル、*n*-プロピル、*i*-プロピル、*n*-ブチル、*tert*-ブチルなど）、フェニル、トリチル、シリルなどが用いられ、これらの基は、例えばハロゲン原子（例えば、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨードなど）、 C_{1-6} アルキルカルボニル（例えば、ホルミル、メチルカルボニル、エチルカルボニル、ブチルカルボニルなど）、ニトロ基などから選ばれた置換基1ないし3個程度で置換されていてもよい。ヒドロキシ基の保護基としては、例えば C_{1-6} アルキル（例えば、メチル、エチル、*n*-プロピル、*i*-プロピル、*n*-ブチル、*tert*-ブチルなど）、フェニル、 C_{7-10} アラルキル（例えば、ベンジルなど）、 C_{1-6} アルキルカルボニル（例えば、ホルミル、メチルカルボニル、エチルカルボニルなど）、フェニルオキシカルボニル（例えば、ベンゾオキシカルボニルなど）、 C_{7-10} アラルキルカルボニル（例えば、ベンジルオキシカルボニルなど）、ピラニル、フラニル、シリルなどが用いられ、これらの基は、ハロゲン原子（例えば、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨードなど）、 C_{1-6} アルキル、フェニル、 C_{7-10} アラルキル、ニトロ基などから選ばれた置換基1ないし4個程度で置換されていてもよい。また、保護基の除去方法としては、それ自体公知またはそれに準じる方法が用いられるが、例えば酸、塩基、還元、紫外光、ヒドラジン、フェニルヒドラジン、*N*-メチルジチオカルバミン酸ナトリウム、テトラブチルアンモニウムフルオリド、酢酸パラジウムなどを用いて除去する方法が用いられる。

【0055】かくして得られる化合物[I]は、遊離体の場合は、常法に従って塩にすることができ、また塩を形成している場合は常法に従って遊離体あるいは他の塩に変換することもできる。得られる化合物[I]またはその塩は、公知の手段、例えば濃縮、液性変換、転溶、溶媒抽出、分留、蒸留、結晶化、再結晶、クロマトグラフィーなどにより単離、精製することができる。本発明の化合物[I]またはその塩は、哺乳動物の中枢神経系に作用し、強いコリンエステラーゼ阻害活性を有し、人

または動物（例えば、マウス）における各種健忘誘発作用に対し優れた抗健忘作用を示す。この発明の化合物

[I]またはその塩は、フィソスチグミンと比較して、中枢神経に対する作用と末梢神経に対する作用との分離が極めてよいので、抗健忘作用を示す用量では痙攣作用、流涎作用、下痢などの末梢神経作用は無いもしくは極めて軽微で、作用持続時間が長く、毒性が低い特徴を有し、経口投与により著効を奏する。この発明の化合物[I]またはその塩の急性毒性(LD_{50})は100mg/kg以上である。従ってこの発明化合物は、人を含む哺乳動物の安全な脳機能改善薬として有用である。本発明の化合物の有用な対象疾病名としては、たとえば老年性痴呆、アルツハイマー病、ハンチントン舞蹈病、運動過多病、躁病などが挙げられ、本発明の化合物は、前記の疾病の予防または治療に用いることができる。本発明の化合物は、通常医薬的に受容な担体または賦形剤とともに製剤化して、ヒトを含む哺乳動物に経口的、もしくは非経口的に投与し得る。製剤の剤型としては、経口用製剤（例えば、粉末剤、錠剤、顆粒剤、カプセル剤など）ならびに非経口用製剤（例えば、坐剤、注射剤など）の何れかであってもよい。これらの製剤は、それ自体公知の方法またはそれに準じる方法を用いて作ることができる。投与量は対象疾患の種類、症状などにより差異はあるが、一般的に成人（60kgとして）においては、経口投与の場合、一日につき約0.01mg~100mg、好ましくは0.1~30mg、より好ましくは0.3~10mgである。

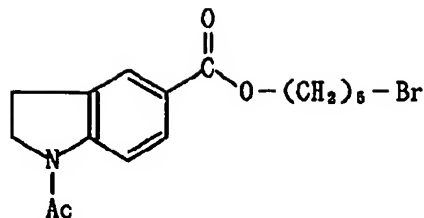
【0056】

【実施例】以下において、実施例、参考例および製剤例によりこの発明をより具体的に示すが、この発明はこれらに限定されるものではない。実験例、参考例のカラムクロマトグラフィーにおける目的物質を含む溶出分画の確認は、特記しない場合はTLC（Thin Layer Chromatography、薄層クロマトグラフィー）による観察下に行われた。TLC観察においては、TLCプレートとしてメルク（Merck）社製の60F₂₅₄を、展開溶媒としてカラムクロマトグラフィーで溶出溶媒として用いられた溶媒を、検出法としてUV検出器を採用した。また、TLCプレート上のスポットに48%HB_rを噴霧し、過熱して加水分解した後にニンヒドリン（ninhydrin）試薬を噴霧し、再び過熱して赤~赤紫色に変わる現象も検出法として併用して目的物を含む溶出分画を確認し、集めた。特記しない限りカラム用シリカゲルはメルク社製のキーゼルゲル60（70~230メッシュ）を用いた。なお、“常温”あるいは“室温”とあるのは通常約5℃から40℃を意味し、常圧とあるのは、一気圧近辺を意味する。また、特記しない限り%は重量百分率を示す。

【0057】参考例1

5-プロモペンチル 1-アセチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-5-カルボキシレート

【化43】



1-アセチル-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-カルボン酸 1.5 g, 1,5-ジブロモペンタン 5.0 g と炭酸カリウム 1.3 g をアセトン 20 ml に溶解し 24 時間加熱還流した。固体を濾去後、溶媒を減圧

留去して得られる残渣を、クロマトグラフィー（展開溶媒；ジクロロメタン-酢酸エチル=10:1 (v/v)）により精製することにより、表題化合物 1.8 g を融点 78-79℃の無色結晶として得た。

元素分析値 $C_{16}H_{20}BrNO_3$ として

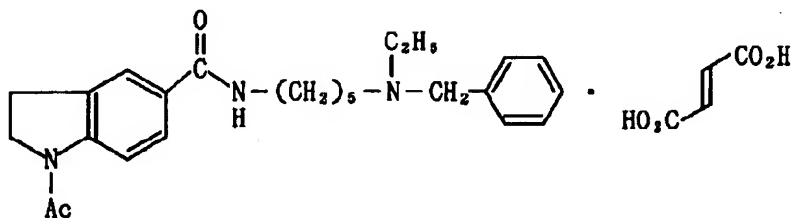
計算値：C, 54.25； H, 5.69； N, 3.95

実験値：C, 54.06； H, 5.71； N, 3.91

【0058】実施例 1

1-アセチル-2,3-ジヒドロ-N-[5-[N-エチル-N-(フェニルメチル)アミノ]ペンチル]-1H-インドール-5-カルボキサミド フマル酸塩

【化44】



1-アセチル-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-カルボン酸 0.28 g, N-エチル-N-(フェニルメチル)ペンタン-1,5-ジアミン 0.30 g およびトリエチルアミン 0.25 ml の N, N-ジメチルホルムアミド溶液 4 ml に 0~5℃ でシアノリン酸ジエチル 0.29 g を加えた。0~5℃ で 10 分間、続いて水 1 ml を加え室温で 30 分間攪拌した後、水 100 ml を加え、ジクロロメタン 50 ml で抽出した。抽出液を水 30 ml で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒；酢酸エチル-メタノール=10:1 (v/v)）により精製して無色油状物 0.35 g を得た。こ

の油状物をメタノールに溶解しフマル酸 1 当量を加えた後に濃縮することにより表題化合物 0.4 g を非晶状粉末として得た。

元素分析値 $C_{25}H_{33}N_3O_2 \cdot C_4H_4O_4$ として

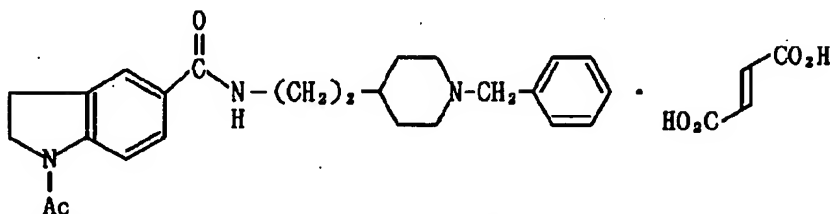
計算値：C, 66.52； H, 7.12； N, 8.02

実験値：C, 66.40； H, 7.09； N, 7.88

【0059】実施例 2

1-アセチル-2,3-ジヒドロ-N-[2-[1-(フェニルメチル)ピペリジン-4-イル]エチル]-1H-インドール-5-カルボキサミド フマル酸塩

【化45】



1-アセチル-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-カルボン酸 0.28 g, 4-(2-アミノエチル)-1-(フェニルメチル)ピペリジン 0.30 g を用いて実施例 1 と同様にして表題化合物 0.42 g を非晶状粉末として得た。

元素分析値 $C_{25}H_{31}N_3O_2 \cdot C_4H_4O_4$ として

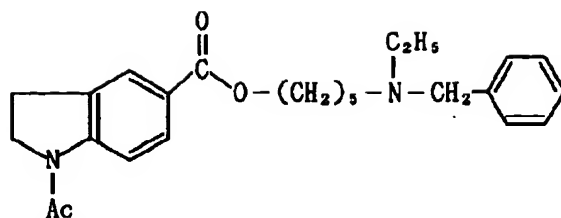
計算値：C, 66.78； H, 6.76； N, 8.06

実験値：C, 66.61； H, 6.75； N, 7.93

【0060】実施例 3

5-[N-エチル-N-(フェニルメチル)アミノ]ペンチル 1-アセチル-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-カルボキシレート

【化46】



参考例1で得られた化合物0.6gとN-エチルベンジ
ルアミン0.46gのトルエン溶液10mlを16時間加
熱還流した。固体を濾去後、溶媒を減圧留去して得られ
る残渣をカラムクロマトグラフィー（展開溶媒；ジクロ
ロメタン-酢酸エチル=3:1 (v/v)）より精製する
ことにより表題化合物0.42gを無色油状物として得

た。

元素分析値 $C_{25}H_{32}N_2O_3$ として

計算値：C, 73.50； H, 7.89； N, 6.86

実験値：C, 73.61； H, 7.72； N, 6.77

【0061】製剤例1

- | | |
|--|-------|
| (1) 1-アセチル-2, 3-ジヒドロ-N-[5-[N-エチル-N-(フェ
ニルメチル)アミノ]ペンチル]-1H-インドール-5-カルボキサミ
ド フマル酸塩（実施例1） | 1 g |
| (2) 乳糖 | 197 g |
| (3) トウモロコシ澱粉 | 50 g |
| (4) ステアリン酸マグネシウム | 2 g |

(1) 1g, (2) 197gおよび20gのトウモロコシ澱
粉を混和し、15gのトウモロコシ澱粉と25mlの水か
ら作ったペーストとともに顆粒化し、これに15gのト
ウモロコシ澱粉と(4) 2gを加え、混合物を圧縮錠剤機

で圧縮して、錠剤1錠当たり(1) 0.5mgを含有する直
径3mmの錠剤2000個を製造した。

【0062】製剤例2

- | | |
|--|-------|
| (1) 1-アセチル-2, 3-ジヒドロ-N-[5-[N-エチル-N-(フェ
ニルメチル)アミノ]ペンチル]-1H-インドール-5-カルボキサミ
ド フマル酸塩（実施例1） | 2 g |
| (2) 乳糖 | 197 g |
| (3) トウモロコシ澱粉 | 50 g |
| (4) ステアリン酸マグネシウム | 2 g |

(1) 2g, (2) 197gおよび20gのトウモロコシ澱
粉を混和し、15gのトウモロコシ澱粉と25mlの水か
ら作ったペーストとともに顆粒化し、これに15gのト
ウモロコシ澱粉と(4) 2gを加え、混合物を圧縮錠剤機
で圧縮して、錠剤1錠当たり(1) 1.0mgを含有する直

径3mmの錠剤2000個を製造した。

【0063】

【発明の効果】本発明化合物[I] またはその塩は、優
れたコリンエステラーゼ阻害活性を有しており、老年期
痴呆症治療・予防薬として有用である。

フロントページの続き

(51) Int. Cl. ⁵

C07D 215/14

223/16

225/06

307/79

333/54

335/06

337/08

401/12

403/12

521/00

識別記号

庁内整理番号

F I

技術表示箇所

A

211

8829-4C

209

8829-4C